

**JP2001525825**

**Title:**  
**No title available**

**Abstract:**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-525825  
(P2001-525825A)

(43) 公表日 平成13年12月11日 (2001. 12. 11)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

C 0 7 C 229/50

C 0 7 C 229/50

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/198

A 6 1 P 1/08

A 6 1 P 1/08

25/04

25/04

25/08

25/08

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-549543

(86) (22) 出願日 平成10年5月14日 (1998. 5. 14)

(85) 翻訳文提出日 平成11年11月12日 (1999. 11. 12)

(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 0 9 8 6 2

(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 5 1 6 5 5

(87) 国際公開日 平成10年11月19日 (1998. 11. 19)

(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 4 7 , 0 1 1

(32) 優先日 平成9年5月14日 (1997. 5. 14)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
アメリカ合衆国46285インディアナ州 イ  
ンディアナポリス市、リリー・コーポレイ  
ト・センター

(72) 発明者 マッシー, スティーブン・マーク  
アメリカ合衆国46268インディアナ州 イ  
ンディアナポリス、ウォーターストーン・  
コート3525番

(72) 発明者 モン, ジェイムズ・アレン  
アメリカ合衆国46268インディアナ州 イ  
ンディアナポリス、アレンウッド・コート  
7518番

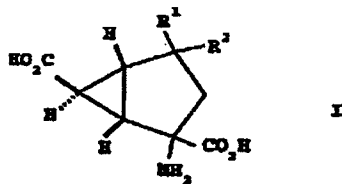
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 興奮性アミノ酸レセプターモジュレーター

(57) 【要約】

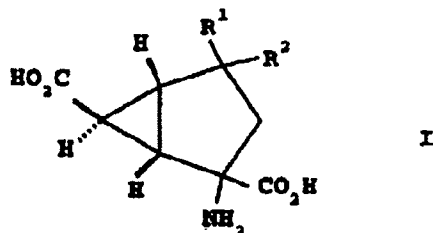
式 (I) :



[式中、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は明細書に定義した通りである] で示される化合物、その無毒性の代謝的に分解されるエステルおよびアミドは、メタボトロピックグルタメートレセプター機能のモジュレーターとして有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 1. 式:



[式中、(a)  $R^1$ がフルオロ、 $XOR^3$ 、 $XNR^4R^5$ 、 $SO_3H$ 、テトラゾール-5-イル、 $CN$ 、または $PO_3R_2^6$ を表し、 $R^2$ が水素を表すか、

(b)  $R^1$ および $R^2$ がそれぞれフッ素を表すか、

(c)  $R^1$ および $R^2$ が一緒になって $=O$ 、 $=NOR^7$ 、または $=CR^8R^9$ を表すか、または

(d)  $R^1$ および $R^2$ の1つがアミノを表し、その他がカルボキシルを表すか、

(e)  $R^1$ は、 $N_3$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{3a}$ 、 $(CH_2)_nPO_3R^{6a}_2$ 、 $NHCONHR^{3b}$ 、または $NHSO_2R^{3c}$ を表し、 $R^2$ は水素を表すか、または

(f)  $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=CHCOOR^{3b}$ 、 $=CHPO_3R^{6b}_2$ 、または $=CHCN$ であり、

$R^3$ は、水素原子、(1-6 C) アルキル基、(3-6 C) アルケニル基、(3-6 C) アルキニル基、所望により置換された芳香族基、所望により置換された複素環式芳香族基、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、1または2個の単環式芳香族または複素環式芳香族基と融合した非芳香族単環式炭素環式基、または所望により置換された芳香族基、所望により置換された複素環式芳香族基、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、1または2個の単環式芳香族もしくは複素環式基、および1または2個の単環式芳香族もしくは複素環式芳香族基と融合した非芳香族単環式炭素環式基、および1または2個の単環式芳香族もしくは複素環式芳香族基と融合した非芳香族単環式複素環式基から独立して選ばれる1、2、もしくは3個の基で置換された(1-6 C) アルキル、(3-6 C) アルケニル、もしくは(3-6 C) アルキニル基を表し、

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ は $R^3$ の定義と同じであり、

Xは結合、 $CH_2$ 、もしくはCOを表し、

mは1～3の整数を表し、

$R^4$ はCOR<sup>10</sup>を表すか、 $R^3$ の定義と同じであり、

$R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ は $R^3$ の定義と同じであり、

$R^6$ は水素もしくは(1-6C)アルキル基であり、

$R^{6a}$ は $R^6$ の定義と同意義である]

で示される化合物、またはその無毒性の代謝により分解されるエステルもしくはアミド、または医薬的に許容される塩。

2. (a)  $R^1$ がフルオロ、XOR<sup>3</sup>、XNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、SO<sub>3</sub>H、テトラゾール-5-イル、CN、またはPO<sub>3</sub>R<sub>2</sub><sup>6</sup>を表し、 $R^2$ が水素を表すか、

(b)  $R^1$ および $R^2$ がフッ素を表すか、

(c)  $R^1$ および $R^2$ が一緒になって=O、=NOR<sup>7</sup>、または=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>を表すか、または

(d)  $R^1$ および $R^2$ の1つがアミノを表し、他方がカルボキシルを表す請求項1記載の化合物。

3. (a)  $R^1$ がフルオロ、XOR<sup>3</sup>、XNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、SO<sub>3</sub>H、テトラゾール-5-イル、CN、もしくはPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>を表し(ここで、Xは結合、CO、またはCH<sub>2</sub>を表し、 $R^3$ は水素原子または(1-6C)アルキル基、置換されていないかまたはハロゲン、(1-4C)アルキルおよび(1-4C)アルコキシから独立して選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル基、置換されていないかまたはフェニル基上でハロゲン、(1-4C)アルキルおよび(1-4C)アルコキシから独立して選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル(1-4C)アルキルまたはジフェニル(1-4C)アルキル基を表し、 $R^4$ は水素、(1-6C)アルカノイル、ベンゾイル、(3-6C)シクロアルキル(1-4C)アルキル、または(1-6C)アルキルを表し、 $R^5$ は水素、(3-6C)シクロアルキル(1-4C)アルキル、または(1-6C)アルキルを表す)、 $R^2$ が水素を表すか、

(b)  $R^1$ および $R^2$ がそれぞれフッ素を表すか、

(c)  $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=O$ 、 $=NOH$ 、または $=CR^8R^9$ を表すか(ここで、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立して水素原子、(1-6 C)アルキル基、もしくは置換されていないかまたはハロゲン、(1-4 C)アルキル、および(1-4 C)アルコキシから選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル基を表す)、

(d)  $R^1$ および $R^2$ の1つがアミノを表し、他方がカルボキシルを表すか、

(e)  $R^1$ が $N_3$ 、 $CH_2COOR^{3a}$ 、 $CH_2PO_3R^{6a}$ 、 $NHCONHR^{3b}$ 、もしくは $NHSO_2R^{3c}$ を表し(ここで、 $R^{3a}$ は水素もしくは(1-6 C)アルキルを表し、 $R^{3b}$ は(1-6 C)アルキルを表し、 $R^{3c}$ は(1-6 C)アルキルを表し、 $R^{6a}$ はそれぞれ独立して水素もしくは(1-6 C)アルキルを表す)、 $R^2$ が水素を表すか、または

(f)  $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=CHCOOH$ 、 $=CHPO_3H_2$ 、 $=CHPO_3(C_2H_5)_2$ 、または $=CHCN$ を表す請求項2記載の化合物。

4. (a)  $R^1$ がフルオロ、 $XOR^3$ 、 $XNR^4R^5$ 、 $SO_3H$ 、テトラゾール-5-イル、 $CN$ 、もしくは $PO_3H_2$ を表し(ここで、 $X$ は結合、 $CO$ 、または $CH_2$ を表し、 $R^3$ は水素原子または(1-6 C)アルキル基、置換されていないかまたはハロゲン、(1-4 C)アルキルおよび(1-4 C)アルコキシから独立して選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル基、置換されていないかまたはフェニル基上でハロゲン、(1-4 C)アルキルおよび(1-4 C)アルコキシから独立して選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル(1-4 C)アルキルまたはジフェニル(1-4 C)アルキル基を表し、 $R^4$ は水素、(1-6 C)アルカノイル、または(1-6 C)アルキルを表し、 $R^5$ は水素または(1-6 C)アルキルを表す)、

$R^2$ が水素を表すか、

(b)  $R^1$ および $R^2$ がそれぞれフッ素を表すか、

(c)  $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=O$ 、 $=NOH$ 、または $=CR^8R^9$ を表すか(ここで、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていないかまたはハロゲン、(1-4 C)アルキル、および(1-4 C)アルコキシから選ばれ

る1または2個の置換基で置換された(1-6C)アルキル基もしくはフェニル基を表す)、または

(d) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の1つがアミノを表し、他方がカルボキシルを表す請求項2記載の化合物。

5. R<sup>1</sup>がフッ素、ヒドロキシル、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、メトキシ、アミノ、アジド、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、メタンスルホニルアミノ、メチルアミノカルボニルアミノ、N, N-ジシクロプロピルメチル、カルボキシ、シアノ、またはカルボキシアミドを表し、R<sup>2</sup>が水素を表すか、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって=O、=NOH、=CHCO<sub>2</sub>H、=CH<sub>2</sub>、=CHPO<sub>3</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、=CHPO<sub>3</sub>H、もしくは=CHCNを表す請求項1記載の化合物。

6. (1S★, 2S★, 5R★, 6R★)-2-アミノ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1S★, 2S★, 5R★, 6R★)-2-アミノ-4-[anti]-ヒドロキシミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1S★, 2S★, 5R★, 6R★)-2-アミノ-4-[syn]-ヒドロキシミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

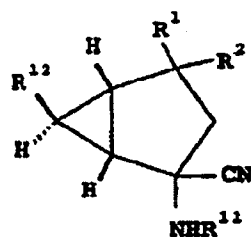
(1S★, 2R★, 4S★, 5S★, 6S★)-2-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★)-2-アミノ-4-Z-カルボキシメチレンビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、および

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★)-2-アミノ-4-メチレンビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸から選ばれる請求項1記載の化合物

。

7. (a) 式:

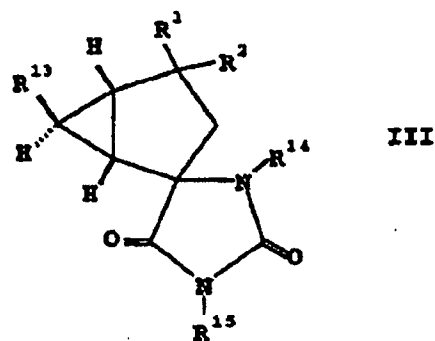


II

[式中、 $R^{11}$ は水素原子またはアシル基を表し、 $R^{12}$ はカルボキシル基またはエステル化カルボキシル基を表す]

で示される化合物またはその塩を加水分解するか、

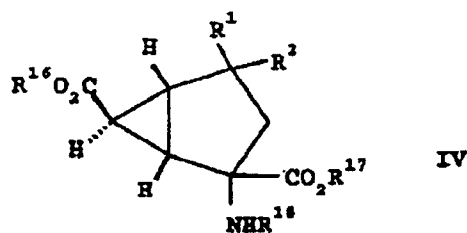
(b) 式:



[式中、 $R^{13}$ はカルボキシル基またはエステル化カルボキシル基を表し、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立して水素原子、(2-6 C) アルカノイル基、(1-4 C) アルキル基、(3-4 C) アルケニル基、またはフェニル(1-4 C) アルキル基(ここで、フェニルは置換されていないかまたはハロゲン、(1-4 C) アルキル、もしくは(1-4 C) アルコキシで置換されている)]

で示される化合物またはその塩を加水分解するか、

(c) 式:



[式中、 $R^{18}$ は水素原子または窒素保護基を表し、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立して水素原子もしくはカルボキシル保護基を表す]

で示される化合物またはその塩を脱保護し、次いで、必要ならばそして/または

は所望により、

(i) 式 I の化合物を分割し、

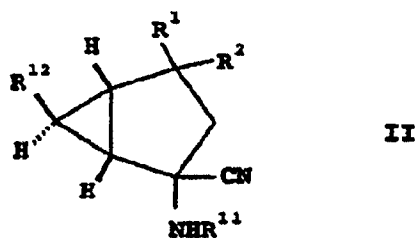
(ii) 式 I の化合物を、無毒性の代謝により分解するそのエステルもしくはアミドに変換し、そして／または

(iii) 式 I の化合物もしくはその無毒性の代謝により分解するそのエステルもしくはアミドを、その医薬的に許容される塩に変換することを含む請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の化合物を製造する方法。

8. 請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の化合物と医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬製剤。

9. メタボトロピックグルタメートレセプター機能を調節するのに用いる医薬を製造するための請求項 1 記載の化合物の使用。

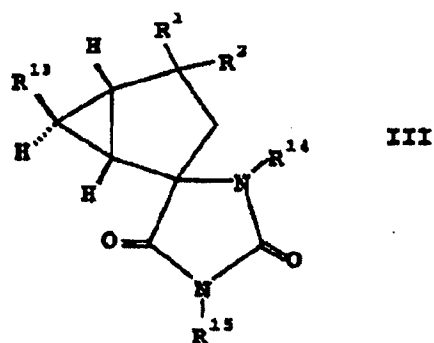
10.  $R^{11}$  が水素原子またはアシル基を表し、 $R^{12}$  がカルボキシル基またはエステル化カルボキシル基を表し、 $R^1$  および  $R^2$  が請求項 1 に記載のものと同意義である式：



で示される化合物またはその塩。

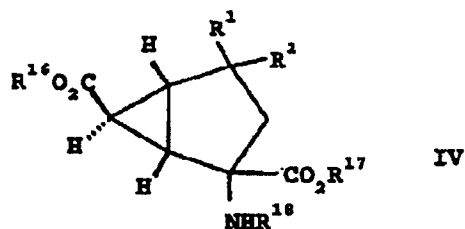
11.  $R^{13}$  がカルボキシル基またはエステル化カルボキシル基を表し、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  がそれぞれ独立して水素原子、(2-6 C) アルカノイル基、(1-4 C) アルキル基、(3-4 C) アルケニル基、またはフェニルが置換されていないかまたはハロゲン、(1-4 C) アルキル、もしくは(1-4 C) アルコキシで置換されているフェニル(1-4 C) アルキル基を表し、 $R^1$  および  $R^2$  が請求項 1 の記載と同意義である式：





で示される化合物またはその塩。

12. R<sup>18</sup>が水素原子または窒素保護基を表し、R<sup>16</sup>とR<sup>17</sup>がそれぞれ独立して水素原子またはカルボキシル保護基を表し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が請求項1に記載のものと同意義である式：



で示される化合物またはその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 興奮性アミノ酸レセプターモジュレーター

## 発明の背景

哺乳動物の中樞神経系 (CNS) における神経の刺激 (インパルス) 伝達は、送信 (sending) ニューロンにより放出されるニューロトランスミッターと、受信 (seceiving) ニューロンの興奮を引き起こす受信ニューロン上の表面レセプターの間の相互作用により制御されている。CNS の最も豊富なニューロトランスミッターである L-グルタメートは、哺乳動物における主要な興奮経路に介在し、興奮性アミノ酸 (EAA) と呼ばれる。グルタメートと反応するレセプターは興奮性アミノ酸レセプター (EAAレセプター) と呼ばれている。Watkins & Evans, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges, および Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, および Honore, Trans. Pharm. Sci., 11, 25 (1990) 参照。興奮性アミノ酸は、長期間の増強 (学習および記憶)、シナプス可塑性の発達、運動制御、呼吸、心血管調節、および感覚認知といった種々の生理的プロセスに役割を果たしており、生理学的に非常に重要である。

興奮性アミノ酸レセプターは2つの一般的タイプに分類される。ニューロンの細胞膜におけるカチオンチャネルの開口部と直接カップリングするレセプターは「イオノトロピック」と呼ばれる。このタイプのレセプターは、さらに選択的アゴニストの N-メチル-D-アスパラタイト (NMDA)、 $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオン酸 (AMPA)、およびカイニン酸 (KA) の脱分極作用により定義される少なくとも3つのサブタイプに分けられる。レセプターの第二の一般的タイプは G-プロテイン、すなわちセカンドメッセンジャー結合「メタボトロピック」興奮性アミノ酸レセプターである。この第二のタイプは、ホスホイノシチド加水分解の増大、ホスホリパーゼ D または C の活性化、c-AMP 形成の増大または減少、およびイオンチャネル機能の変化をもたらす複合セカンドメッセンジャー系

とカップリングする。Schoepp および Conn, Trends in Pharmacol. Sci., 14, 13 (199

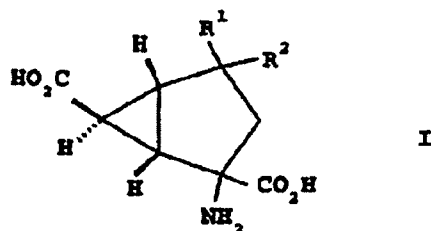
3)。両タイプのレセプターは興奮性経路に沿った正常なシナプス性伝達に介在するだけでなく、発生時および一生を通してシナプスの接続の修飾にも関与するようである。Schoepp, Bockaert, および Sladeczek, Trends in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990); McDonald および Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990)。

興奮性アミノ酸レセプターの過剰または不適切な刺激は、エキサイトトキシシティとして知られるメカニズムを介したニューロン細胞の損傷または損失を招く。このプロセスは種々の状態におけるニューロンの変性に関与することが示唆されている。そのようなニューロン変性の医学的結果により、これら変性性神経学的プロセスの減少は重要な治療的目標となる。

メタボトロピックグルタメートレセプターは複合セカンドメッセンジャー経路と連結するグルタメートレセプターの高度に異種性のファミリーである。該レセプターはグルタメートのシナプス前放出、およびグルタメート興奮に対するニューロン細胞のシナプス後感受性の調節（モジュレート）に作用する。これらレセプターの機能を調節する化合物、特にグルタメートのアゴニストおよびアンタゴニストは、急性および慢性の神経変性性病状の治療に、また、抗精神病薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、抗鬱薬、および制吐剤として有用である。

国際特許出願公開公報第W096/05175号は、メタボトロピックグルタメートレセプターアゴニストとして化合物2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-6-ジカルボン酸とその塩およびエステルを開示している。

本発明は、式：



〔式中、(a)  $R^1$ がフルオロ、 $XOR^3$ 、 $XNR^4R^5$ 、 $SO_3H$ 、テトラゾール-5-イル、 $CN$ 、または $PO_3R^6$ を表し、 $R^2$ が水素を表すか、

(b)  $R^1$ および $R^2$ がそれぞれフッ素を表すか、

(c)  $R^1$ および $R^2$ が一緒になって $=O$ 、 $=NOR^7$ 、または $=CR^8R^9$ を表す

か、または

(d)  $R^1$ および $R^2$ の1つがアミノを表し、その他がカルボキシルを表すか、

(e)  $R^1$ は、 $N_3$ 、 $(CH_2)_mCOOR^{3a}$ 、 $(CH_2)_mPO_3R^{6a}_2$ 、 $NHCONHR^{3b}$ 、または $NHSO_2R^{3c}$ を表し、 $R^2$ は水素を表すか、または

(f)  $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=CHCOOR^{3b}$ 、 $=CHPO_3R^{6b}_2$ 、または $=CHCN$ であり、

$R^3$ は、水素原子、(1-6 C) アルキル基、(3-6 C) アルケニル基、(3-6 C) アルキニル基、所望により置換された芳香族基、所望により置換された複素環式芳香族基、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、1または2個の単環式芳香族または複素環式芳香族基と融合した非芳香族単環式炭素環式基、または所望により置換された芳香族基、所望により置換された複素環式芳香族基、非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、1または2個の単環式芳香族もしくは複素環式基、および1または2個の単環式芳香族もしくは複素環式芳香族基と融合した非芳香族単環式炭素環式基、および1または2個の単環式芳香族もしくは複素環式芳香族基と融合した非芳香族単環式複素環式基から独立して選ばれる1、2、もしくは3個の基で置換された(1-6 C) アルキル、(3-6 C) アルケニル、もしくは(3-6 C) アルキニル基を表し、

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ は $R^3$ の定義と同じであり、

Xは結合、 $CH_2$ 、もしくはCOを表し、

mは1~3の整数を表し、

$R^4$ は $COR^{10}$ を表すか、 $R^3$ の定義と同じであり、

$R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ は $R^3$ の定義と同じであり、

$R^6$ は水素もしくは(1-6 C) アルキル基であり、

$R^{6a}$ は $R^6$ の定義と同意義である]

で示される化合物、またはその無毒性の代謝により分解されるエステルもしくは

はアミド、または医薬的に許容される塩である。

式Iの化合物は、メタボトロピックグルタメートレセプターの機能のモジュレーター、特にメタボトロピックグルタメートレセプターにおけるグルタメートの

アゴニストもしくはアンタゴニストである。

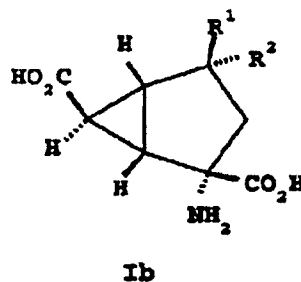
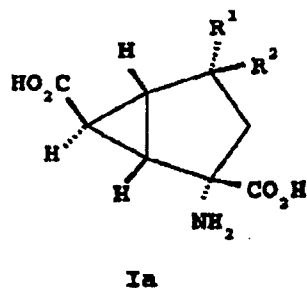
したがって、別の局面によれば、本発明は、有効量の式 I の化合物またはその無毒性の、代謝により分解するエステルもしくはアミド、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、ヒトを含む哺乳動物においてメタボトロピックグルタメートレセプター機能を調節する方法を提供する。

さらに別の局面において、本発明はメタボトロピックグルタメートレセプターの機能を調節するのに用いる医薬を製造するための先に定義した式 I の化合物の使用方法を提供する。

式 I の化合物は、少なくとも 4 個の不斉炭素原子（3 個はシクロプロパン環にあり、1 または 2 個はシクロペンタン環にある）を含むと理解されよう。R<sup>1</sup>と R<sup>2</sup>が一緒になって =NOR<sup>7</sup> を表す式 I の化合物は *syn* または *anti* 形であってよく、R<sup>1</sup>と R<sup>2</sup>が一緒になって =CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、=CHCOOR<sup>3b</sup>、=CHPO<sub>3</sub>R<sub>2</sub><sup>6a</sup>、または =CHCN を表す式 I の化合物は (E) または (Z) 形であってよいことも理解されよう。本発明は、式 I の化合物のすべての立体異性体形およびその個々のエナンチオマーおよび混合物を含む。

本発明は、式 I の化合物のすべての物理形および結晶溶媒和物も含む。

好ましくは式 I の化合物は下記の配置 I a または I b を有する。



特記しない限り、本明細書で用いている用語「アルキル」は、直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。(1-6 C) アルキル基の意義の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、およびイソブチルのような(1-4 C) アルキルが含まれる。

用語(3-6 C) アルケニルにはアリルのような(3-4 C) アルケニルが含まれる。

用語 (3-6 C) アルキニルにはプロピニルのような (3-4 C) アルキニルが含まれる。

用語複素環式芳香族基には、酸素、硫黄、および窒素から選ばれる 1~4 個の異種原子を含む芳香族 5~6 員環、および酸素、硫黄、および窒素から選ばれる 1~4 個の異種原子を含む 5~6 員環、またはベンゼン環と融合した酸素、硫黄、および窒素から選ばれる 1~4 個の異種原子を含む 5~6 員環からなる二環式基を含む。複素環式芳香族基の例には、フリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾイル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、およびインドリルがある。

用語芳香族基には、フェニル、および 1-ナフチルまたは 2-ナフチルのような多環式芳香族炭素環式環が含まれる。

本明細書において用語「所望により置換された複素環式芳香族または芳香族基」で用いている用語「所望により置換された」は、式 I の化合物に存在するとき、式 I の化合物がメタボトロピックグルタメートレセプター機能のモジュレータとして機能するのを妨げない原子または基から選ばれる、1、2、またはそれ以上の置換基が存在してよいことを意味する。

所望により置換された複素環式芳香族または芳香族基に存在してよい原子および基の例には、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、カルボキシ、(1-6 C) アルコキシカルボニル、カルバモイル、(1-6 C) アルカノイルアミノ、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルスルホニルアミノ、(1-6 C) アルカノイル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フ

ェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ、および (1-6 C) フルオロアルキルがある。特定の意義の例には、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、メトキシ、メチルチオ、カルボキシ、アセチルアミノ、メタンスルホニル、メタンスルホニルアミノ、アセチル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、

およびトリフルオロメチルがある。

所望により置換された芳香族基の値の例には、1-ナフチル、2-ナフチル、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、ペンタフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチル-5-フルオロフェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、2-フェノキシフェニル、3-フェノキシフェニル、3-カルボキシフェニル、および4-カルボキシフェニルがある。

用語「非芳香族炭素環式基」には、単環式基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、またはシクロデシルのような(3-10C)シクロアルキル基、および1-アダマンチル、2-アダマンチル、1-デカリル、2-デカリル、4a-デカリル、ビシクロ[3, 3, 0]オクタ-1-イル、-2-イル、もしくは-3-イル、ビシクロ[4, 3, 0]non-1-イル、-2

-イル、-3-イル、もしくは-7-イル、ビシクロ[5, 3, 0]dec-1-イル、-2-イル、-3-イル、-4-イル、-8-イル、もしくは-9-イル、およびビシクロ[3, 3, 1]non-1-イル、-2-イル、-3-イル、もしくは9-イルのような融合多環式基が含まれる。

用語「非芳香族複素環式基」には、酸素、硫黄、および窒素から選ばれる1または2個の異種原子を含む4～7員環、例えば、アゼチジン-1-イル、もしくは-2-イル、ピロピジン-1-イル、-2-イル、-3-イル、ピペリジン-1-イル、-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル、-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、オクスエタン-2-イル、もしくは-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、もしくは-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、ヘキサヒドロオキセピン-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、チエタン-2-イル、もしくは-3-イル、テトラヒドロチオフエン-2-イル、もしくは-3-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、ヘキサヒドロチエピン-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、ピペラジン-1-イル、もしくは-2-イル、モルホリン-1-イル、-2-イル、もしくは-3-イル、チオモルホリン-1-イル、-2-イル、もしくは-3-イル、テトラヒドロピリミジン-1-イル、-2-イル、-4-イル、もしくは-5-イル、イミダゾリン-1-イル、-2-イル、もしくは-4-イル、イミダゾリジン-1-イル、-2-イル、もしくは-4-イル、オキサゾリン-2-イル、-3-イル、-4-イル、もしくは-5-イル、オキサゾリジン-2-イル、-3-イル、-4-イル、もしくは-5-イル、チアゾリン-2-イル、-3-イル、-4-イル、もしくは-5-イル、またはチアゾリジン-2-イル、-3-イル、-4-イル、もしくは-5-イルが含まれる。

用語「1または2個の単環式芳香族または複素環式芳香族基と融合した非芳香族炭素環式基」には、ベンゼン環、またはインダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ-1-イルもしくは-2-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-イル、-6-イル、-7-イル、または8-イル、5, 6,

7, 8-テトラヒドロイソキノリン-5-イル、-6-イル、-7-イル、または8-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチオフエン-4-イル、-5-イル、-6-イル、または-7-イル、ジベンゾ[2, 3, 6, 7]シクロペント-1-イル、または-4-イル、ジベンゾ[2, 3, 6, 7]シクロヘプ



ター4-エン-1-イル、または-4-イル、または9-フルオレニルのような酸素、硫黄、および窒素から選ばれる1~4個の異種原子を含む芳香族5~6員環と融合した(3-10C)シクロアルキル基が含まれる。

用語「1または2個の単環式芳香族または複素環式芳香族基と融合した非芳香族単環式複素環式基には、ベンゼン環、または2,3-ジヒドロベンゾピラン-2-イル、-3-イル、または-4-イル、キサンテン-9-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル、-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-9-イルもしくは-10-イル、2,3-ジヒドロベンゾチオピラン-2-イル、-3-イル、もしくは-4-イル、またはジベンゾチオピラン-4-イルのような、酸素、硫黄、もしくは窒素から選ばれる1~4個の異種原子を含む芳香族5~6員環と融合した、酸素、硫黄、および窒素から選ばれる1または2個の異種原子を含む4~7員環が含まれる。

R<sup>3</sup>が(1-6C)アルキル基を表すときのR<sup>3</sup>の意義の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、およびイソブチルがある。

R<sup>3</sup>が(3-6C)アルケニル基を表すときのR<sup>3</sup>の意義の例にはアリルがある。

R<sup>3</sup>が(3-6C)アルキニル基を表すときのR<sup>3</sup>の意義の例にはプロピニルがある。

R<sup>3</sup>が所望により置換された芳香族基を表すとき、R<sup>3</sup>は2-ナフチル基、または置換されていないか、もしくはハロゲン、(1-4C)アルキル、および(1-4C)アルコキシから独立して選ばれる1または2個の置換基によって置換されたフェニル基を表すことが好ましい。

R<sup>3</sup>が所望により置換された芳香族基を表すときのR<sup>3</sup>の意義の例には、2-ナフチル、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フ

ルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、ペンタフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニ

ル、4-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、および4-トリフルオロメチルフェニルがある。

R<sup>3</sup>が置換された(1-6 C)アルキル、(2-6 C)アルケニル、または(2-6 C)アルキニル基を表すときのR<sup>3</sup>の意義の例には、置換されていないか、もしくは1または2個のハロゲン、(1-4 C)アルキル、および(1-4 C)アルコキシによってフェニルが置換されたフェニル(1-4 C)アルキルおよびジフェニル(1-4 C)アルキル基、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、および2-チオフェニルメチルがある。他の例には、シクロプロピルメチルのような(3-6 C)シクロアルキル(1-4 C)アルキル基がある。

R<sup>3</sup>が所望により置換された複素環式芳香族基を示すときのR<sup>3</sup>の意義の例には2-ピリミジルがある。

R<sup>3a</sup>の特定の意義の例には、水素、およびメチルやエチルのような(1-6 C)アルキルがある。

R<sup>3b</sup>の特定の意義の例には、水素、およびメチルやエチルのような(1-6 C)アルキルがある。

R<sup>3c</sup>の特定の意義の例には、メチルのような(1-6 C)アルキルがある。

R<sup>4</sup>のより特定の意義の例には、水素、アセチル、ベンゾイルのような(1-6 C)アルカノイル、メチルのような(1-6 C)アルキル、およびシクロプロピルメチルのような(3-6 C)シクロアルキル(1-4 C)アルキルがある。

R<sup>5</sup>のより特定の意義の例には、水素、メチルのような(1-6 C)アルキル、およびシクロプロピルメチルのような(3-6 C)シクロアルキル(1-4 C)アルキルがある。

R<sup>6</sup>の特定の意義の例には、水素、メチル、およびエチルがある。

R<sup>6a</sup>の特定の意義の例には、水素、メチル、およびエチルがある。

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>10</sup>のより特定の意義の例には、水素、メチルのよう

な(1-6C)アルキル、およびフェニルのような所望により置換された芳香族基がある。

本発明の特定の群の化合物は、

(a)  $R^1$ がフルオロ、 $XOR^3$ 、 $XNR^4R^5$ 、 $SO_3H$ 、テトラゾール-5-イル、CN、または $PO_3R_2^6$ を表し、 $R^2$ が水素を表すか、

(b)  $R^1$ および $R^2$ がフッ素を表すか、

(c)  $R^1$ および $R^2$ が一緒になって $=O$ 、 $=NOR^7$ 、または $=CR^8R^9$ を表すか、または

(d)  $R^1$ および $R^2$ の1つがアミノを表し、他方がカルボキシルを表す化合物である。

$R^1$ と $R^2$ の特定の意義には以下のものがある。

(a)  $R^1$ がフルオロ、 $XOR^3$ 、 $XNR^4R^5$ 、 $SO_3H$ 、テトラゾール-5-イル、CN、もしくは $PO_3H_2$ を表し(ここで、Xは結合、CO、または $CH_2$ を表し、 $R^3$ は水素原子または(1-6C)アルキル基、置換されていないかまたはハロゲン、(1-4C)アルキルおよび(1-4C)アルコキシから独立して選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル基、置換されていないかまたはフェニル基上でハロゲン、(1-4C)アルキルおよび(1-4C)アルコキシから独立して選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル(1-4C)アルキルまたはジフェニル(1-4C)アルキル基を表し、 $R^4$ は水素、(1-6C)アルカノイル、ベンゾイル、(3-6C)シクロアルキル(1-4C)アルキル、または(1-6C)アルキルを表し、 $R^5$ は水素、(3-6C)シクロアルキル(1-4C)アルキル、または(1-6C)アルキルを表す)、 $R^2$ が水素を表すか、

(b)  $R^1$ および $R^2$ がそれぞれフッ素を表すか、

(c)  $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=O$ 、 $=NOH$ 、または $=CR^8R^9$ を表すか(こ

こで、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立して水素原子、(1-6C)アルキル基、もしくは置換されていないかまたはハロゲン、(1-4C)アルキル、および(1-4C)アルコキシから選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル基

を表す)、

(d)  $R^1$ および $R^2$ の1つがアミノを表し、他方がカルボキシルを表すか、

(e)  $R^1$ が $N_3$ 、 $CH_2COOR^{3a}$ 、 $CH_2PO_3R^{26a}$ 、 $NHCONHR^{3b}$ 、もしくは $NHSO_2R^{3c}$ を表し(ここで、 $R^{3a}$ は水素もしくは(1-6 C)アルキルを表し、 $R^{3b}$ は(1-6 C)アルキルを表し、 $R^{3c}$ は(1-6 C)アルキルを表し、 $R^{6a}$ はそれぞれ独立して水素もしくは(1-6 C)アルキルを表す)、 $R^2$ が水素を表すか、または

(f)  $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=CHCOOH$ 、 $=CHPO_3H_2$ 、 $=CHPO_3(C_2H_5)_2$ 、または $=CHCN$ を表す。

この群の中で、 $R^1$ および $R^2$ の特定の意義には以下のものがある。

(a)  $R^1$ がフルオロ、 $XOR^3$ 、 $XNR^4R^5$ 、 $SO_3H$ 、テトラゾール-5-イル、 $CN$ 、もしくは $PO_3H_2$ を表し(ここで、 $X$ は結合、 $CO$ 、または $CH_2$ を表し、 $R^3$ は水素原子または(1-6 C)アルキル基、置換されていないかまたはハロゲン、(1-4 C)アルキルおよび(1-4 C)アルコキシから独立して選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル基、置換されていないかまたはフェニル基上でハロゲン、(1-4 C)アルキルおよび(1-4 C)アルコキシから独立して選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル(1-4 C)アルキルまたはジフェニル(1-4 C)アルキル基を表し、 $R^4$ は水素、(1-6 C)アルカノイル、または(1-6 C)アルキルを表し、 $R^5$ は水素または(1-6 C)アルキルを表す)、

$R^2$ が水素を表すか、

(b)  $R^1$ および $R^2$ がそれぞれフッ素を表すか、

(c)  $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=O$ 、 $=NOH$ 、または $=CR^8R^9$ を表すか(ここで、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていないかまたはハロゲン、(1-4 C)アルキル、および(1-4 C)アルコキシから選ばれる1または2個の置換基で置換された(1-6 C)アルキル基もしくはフェニル基を表す)、または

(d)  $R^1$ および $R^2$ の1つがアミノを表し、他方がカルボキシルを表す。

好ましくは、 $R^1$ がフッ素、ヒドロキシル、 $PO_3H_2$ 、メトキシ、アミノ、アジド、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、メタンスルホニルアミノ、メチルアミノカルボニルアミノ、 $N$ 、 $N$ -ジシクロプロピルメチル、カルボキシ、シアノ、またはカルボキシアミドを表し、 $R^2$ が水素を表すか、または $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=O$ 、 $=NOH$ 、 $=CHCO_2H$ 、 $=CH_2$ 、 $=CHPO_3(C_2H_5)_2$ 、 $=CHPO_3H_2$ 、もしくは $=CHCN$ を表す。

式 I の化合物の例には以下のものが含まれる。

2-アミノ-4-ヒドロキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4, 4-ジフルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-カルボキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2, 4-ジアミノピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、2-アミノ-4-アミノメチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-アセチルアミノメチルピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-ヒドロキシイミノピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-ホスホノピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-メトキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-アジドビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-ベンゾイルアミノビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-メタンスルホニルアミノビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-メチルアミノカルボニルアミノビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-(N, N-ジシクロプロピルメチル)アミノビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-カルボキシメチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-メチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-ジエチルホスホノメチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-ホスホノメチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-シアノホスホノメチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

2-アミノ-4-シアノビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、および

2-アミノ-4-カルボクシアミドビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸。

式 I の特に好ましい化合物は、

(1S\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*)-2-アミノ-4-オキソビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1S\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*)-2-アミノ-4-[anti]-ヒドロキ

シイミノビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1S★, 2S★, 5R★, 6R★) - 2-アミノ-4-[syn] - ヒドロキ

シイミノビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1S★, 2R★, 4S★, 5S★, 6S★) - 2-アミノ-4-フルオロビス

クロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-Z-カルボキシメチレ

ンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、および

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-メチレンビスクロ [3

. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である。これら化合物はメタボトロ

ピックグルタメートレセプターモジュレーターとして特に高い有効性を有するこ

とがわかった。

本発明には式 I の化合物の医薬的に許容される塩が含まれる。この塩は、該分子の酸性または塩基性部分に関連して存在することができ、酸付加、第1、第2、第3、もしくは第4アンモニウム、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩として存在し得る。一般的に、酸付加塩は式 I の化合物と酸を反応させて製造される。アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩は、一般的に、式 I の化合物と所望の金属塩の水酸化物を反応させることによって製造される。

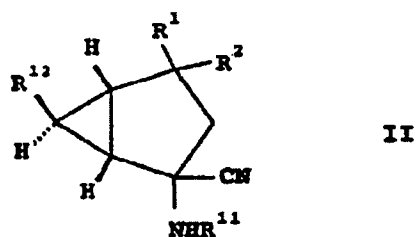
そのような塩を形成するのに普通に用いられる酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、およびリン酸といった無機酸、および para-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、para-プロモフェニルスルホン酸、カルボン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、および酢酸のような有機酸、および関連無機酸および有機酸含まれる。すなわち、そのような医薬的に許容される塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、アンモニウム塩、リン酸1水素塩、リン酸2水素塩、meta-リン酸塩、ピロリン酸塩、クロリド、ブロミド、ヨード、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベレート、セバケート、フマル酸塩、馬尿酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、ヘキサン-1, 6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、

メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレエート、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、マグネシウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、カリウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ナトリウム塩、メチルアンモニウム塩、およびカルシウム塩などが含まれる。

式 I の化合物の医薬的に許容される代謝により分解されるエステルおよびアミドは、*in vivo* で加水分解されて式 I の該化合物および医薬的に許容されるアルコールまたはアミンが得られる式 I の化合物のエステルまたはアミド誘導体である。代謝により分解されるエステルの例には、(1-6 C) アルカノール（ここで、アルカノール部分は所望により (1-8 C) アルコキシ基、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、およびメトキシエタノールで置換されていてよい）を用いて形成されたエステルが含まれる。代謝的に分解されるアミドの例には、メチルアミンのようなアミンを用いて形成されたアミドが含まれる。

別の局面では、本発明は、

(a) 式：

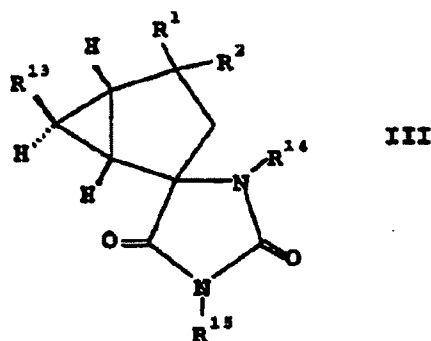


[式中、 $R^{11}$ は水素原子またはアシル基を表し、 $R^{12}$ はカルボキシル基またはエステル化カルボキシル基を表す]

で示される化合物またはその塩を加水分解するか、

(b) 式：

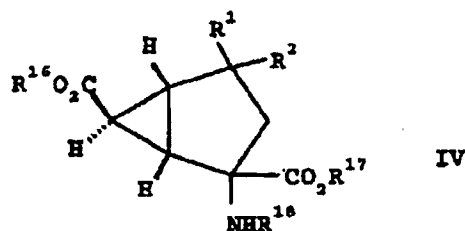




[式中、R<sup>13</sup>はカルボキシル基またはエステル化カルボキシル基を表し、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して水素原子、(2-6 C) アルカノイル基、(1-4 C) アルキル基、(3-4 C) アルケニル基、またはフェニル(1-4 C) アルキル基(ここで、フェニルは置換されていないかまたはハロゲン、(1-4 C) アルキル、もしくは(1-4 C) アルコキシで置換されている)]

で示される化合物またはその塩を加水分解するか、

(c) 式:



[式中、R<sup>18</sup>は水素原子または窒素保護基を表し、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>はそれぞれ独立して水素原子もしくはカルボキシル保護基を表す]

で示される化合物またはその塩を脱保護し、次いで、必要ならばそして/または所望により、

(i) 式 I の化合物を分割し、

(ii) 式 I の化合物を、無毒性の代謝により分解するそのエステルもしくはアミドに変換し、そして/または

(iii) 式 I の化合物もしくはその無毒性の代謝により分解するそのエステルもしくはアミドを、その医薬的に許容される塩に変換することを含む式 I の化合物

の製造方法を提供する。

カルボン酸およびアミン基の保護は、一般的に、McOmie, Protecting Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, NY, 1973、およびGreeneとWuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第2版(John Wiley & Sons, NY, 1991)に記載されている。カルボキシ保護基の例には、メチル、エチル、*t*-ブチル、および*t*-アミルのようなアルキル基、ベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、ベンズヒドリル、およびトリチルのようなアラルキル、トリメチルシリルおよび*t*-ブチルジメチルシリルのようなシリル基、ならびにアリルおよび1-(トリメチルシリルメチル)プロパン-1-エン-3-イルのようなアリル基が含まれる。アミン保護基の例には、式： $R^aCO$ （ここで、 $R^a$ は(1-6 C)アルキル、(3-10 C)シクロアルキル、フェニル(1-6 C)アルキル、フェニル、*t*-ブトキシ、フェニル(1-6 C)アルコキシのような(1-6 C)アルコキシ、または(3-10 C)シクロアルコキシ（ここで、フェニル基は、所望によりアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、(1-6 C)アルキル、(1-6 C)アルコキシ、カルボキシ、(1-6 C)アルコキシカルボニル、カルバモイル、(1-6 C)アルカノイルアミノ、(1-6 C)アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ、および(1-6 C)フルオロアルキルから独立して選ばれる1または2個の置換基で置換されていてよい）で示される基のようなアシル基を含む。

$R^{11}$ の好ましい意義は、水素、アセチルのような(2-6 C)アルカノイル基、および*t*-ブトキシカルボニルである。

$R^{12}$ および $R^{13}$ がエステル化カルボキシ基を表すときのそれらの好ましい意義は、エトキシカルボニルのような(1-6 C)アルコキシカルボニル基

である。

$R^{14}$ および $R^{15}$ の好ましい意義は、独立して水素またはベンジルである。

$R^{16}$ および $R^{17}$ の好ましい意義は、メチルおよびエチルである。

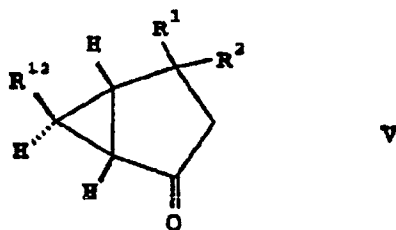
R<sup>18</sup>の好ましい意義は $\alpha$ -ブトキシカルボニルである。

式IIの化合物は、塩酸や硫酸のような酸、またはアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムのような塩基の存在下で好都合に加水分解される。加水分解は、水のような水性溶媒中、50～200℃の範囲の温度で好都合に行われる。

式IIIの化合物は、塩基、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、または水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物の存在下で好都合に加水分解される。適切な反応媒質には水が含まれる。温度は50～150℃の範囲が好都合である。

式IVの化合物は通常の方法により脱保護されてよい。すなわち、アルキルカルボキシル保護基は加水分解によって除去することができよう。加水分解は、塩基、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、もしくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、または水酸化バリウムのようなアルカリ性金属水酸化物、または塩酸のような酸いずれかの存在下で式IVの化合物を加熱することにより好都合に行うことができよう。加水分解は10～300℃の範囲の温度で好都合に行われる。アラルキルカルボキシル保護基は水素化により好都合に除去することができよう。水素化はVIII群金属触媒、例えば、パラジウム/木炭のようなパラジウム触媒の存在下で、式IVの化合物と水素を反応させることにより好都合に行うことができよう。反応に適した溶媒には、エタノールのようなアルコールが含まれる。反応は0～100℃の範囲の温度で好都合に行われる。アシル、アミン保護基も、例えばアルキルカルボキシル保護基を除去するために記載した加水分解により好都合に除去される。 $\alpha$ -ブトキシカルボニル基は酢酸エチルのような溶媒中無水塩酸を用いて好都合に除去される。

式IIの化合物は、式V：

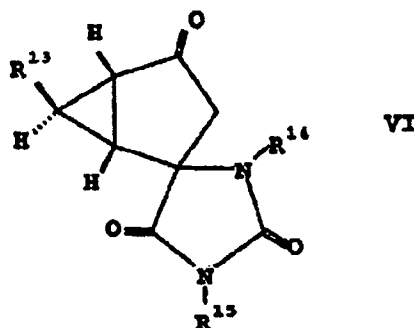


で示される化合物を、シアン化リチウム、シアン化ナトリウム、もしくはシアン化カリウムのようなアルカリ金属シアン化物、および塩化アンモニウムのようなハロゲン化アンモニウムと反応させることにより製造することができよう。超音波存在下で反応を行うことが有利であることがわかった。すなわち、アンモニウムハロゲン化物およびアルカリ金属シアン化物は、アセトニトリルのような適切な希釈剤の存在下でクロマトグラフィ級アルミナと好都合に混合される。次に、混合物に超音波をあて、次いで式Vの化合物を加え、混合物に再度超音波をあてる。

次に、得られたジアステレオ異性体アミノニトリルの混合物を、適切な塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンのようなアミンの存在下、およびジクロロメタンのような適切な溶媒の存在下で塩化アセチルのようなアシル化剤と反応させてジアステレオマーアシルアミノニトリルの混合物を得ることができよう。所望のジアステレオ異性体は、例えばクロマトグラフィによりこの混合物から好都合に分離することができよう。

式IIIの化合物は、式Vの化合物を、水性エタノールのような水性アルコール中のシアン化リチウム、シアン化ナトリウム、もしくはシアン化カリウムのようなシアン化アルカリ金属と反応させることにより製造することができよう。該反応は35～150℃の温度で好都合に行われる。次に、所望により、式IIIの化合物を、例えば式： $R^{14}C1$ もしくはBrおよび／または $R^{15}C1$ もしくはBrを用いてアルキル化またはアシル化することができよう。

あるいはまた、当該分野でよく知られた方法と同様の方法により、式IIIの化合物を、式：



で示される化合物から製造することができよう。

すなわち、例えばR<sup>1</sup>がα-ヒドロキシを表し、R<sup>2</sup>が水素を表す式IIIの化合物は式VIの化合物をホウ素化水素ナトリウムのような還元剤と反応させることにより製造することができよう。

R<sup>1</sup>がヒドロキシ以外のOR<sup>3</sup>を表し、R<sup>2</sup>が水素を表す式II、III、またはIVの化合物は、塩化ナトリウムやカリウム t-ブトキシドのような塩基の存在下で、R<sup>1</sup>がヒドロキシを表す式II、III、またはIVの対応化合物を、式：R<sup>3</sup>Z<sup>1</sup>（ここで、Z<sup>1</sup>は、塩素、臭素、ヨウ素原子、またはp-トルエンスルホニルオキシ基のような脱離原子または脱離基を表す）で示される化合物と反応させることにより製造される。該反応は0～100℃の範囲の温度で好都合に行われる。適切な溶媒にはジメチルホルムアミドのようなアミド、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド、およびテトラヒドロフランのようなエーテルが含まれる。あるいはまた、該化合物はBull. Chem. Soc. Japan, 40, 2380, 1967に記載のMithunobu化学を用いて製造することができよう。

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>がいずれもフッ素である式II、III、またはIVの化合物は、J. Org. Chem, 50, 1599, 1985、およびTet. Lett., 34(31), 4917, 1993に記載の方法に従って、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になってそれぞれ=Oを表す式II、III、もしくはIVの化合物を、3フッ化ジエチルアミノ硫黄または3フッ化ジメチルアミノ硫黄のようなフッ素化試薬と反応させることにより製造することができよう。該反応はジクロロメタンやテトラヒドロフランのような溶媒中、0～50℃の範囲の温度で好都合に行われる。別のフッ素化剤はトリフルオロ酢酸中のフッ化

水素および亜鉛存在下の  $\text{CF}_2\text{Br}_2$  である (J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1, 3, 335, 1993)。あるいはまた、 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  が一緒になって  $=\text{O}$  を表す式 II、III、または IV の化合物を、 $\text{H}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$  との反応、次いで  $\text{BF}_3$ -酢酸コンプレックスとの反応によりジチオランに変換することができよう (J. Org. Chem., 51, 3508, 1986)。

$\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  が一緒になって  $=\text{NOR}^6$  を表す式 II、III、または IV の化合物は、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、またはトリエチルアミンのような塩基の存在下で、式 II、III、または IV の対応する化合物を式  $\text{H}_2\text{NOR}^6$  またはその酸付加塩と反応させることにより製造することができよう。該反応は、エタノール、水性エタノール、またはジメチルスルホキシドのような極性溶媒の存在下で、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$  の範囲の温度で好都合に行われる。

$\text{R}^1$  がアミノを表し、 $\text{R}^2$  が水素を表す式 II、III、または IV の化合物は、 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  が一緒になって  $=\text{NOH}$  を表す式 II、III、または IV の対応する化合物を還元することにより製造することができよう。あるいはまた、それらは  $\text{R}^1$  がアジドを表し、 $\text{R}^2$  が水素を表す式 II、III、または IV の化合物を還元することにより製造することができよう。適切な還元剤には、パラジウム/木炭のような貴金属触媒、ラネーニッケル、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、または酢酸中の亜鉛の存在下の水素が含まれる。還元は水性テトラヒドロフランの存在下、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$  の範囲の温度でトリフェニルホスフィンを用いて好都合に行われる。

$\text{R}^1$  が  $\text{NH}_2$  を表す式 II、III、または IV の化合物を、例えば、式： $\text{R}^4\text{Z}^2$  または  $\text{R}^5\text{Z}^3$  (ここで、 $\text{Z}^2$  および  $\text{Z}^3$  は、塩素原子もしくは  $p$ -トルエンスルホニルオキシ基のような脱離原子もしくは基を表す) で示される化合物を用いるアルキル化、またはナトリウムシアノボロヒドリドのような還元剤およびアルデヒドもしくはケトンを用いる還元的アルキル化によるか、またはアシルハロゲン化物もしくは無水物を用いるアシル化によりアルキル化またはアシル化することにより  $\text{R}^1$  が  $\text{NR}^4\text{R}^5$  を表す式 II、III、または IV の対応する化合物を得ることができよう。

$\text{R}^1$  が  $\text{NHCONHR}^3$  を表す式 II、III、または IV の化合物は、 $\text{R}^1$  がア

ミノを表す式II、III、またはIVの対応する化合物を式： $R^{3b}-N=C=O$ で示されるイソシアネートと反応させることにより製造することができよう。好都合な溶媒にはジクロロメタンが含まれる。

$R^1$ が $NHSO_2R^{3c}$ を表す式II、III、またはIVの化合物は、 $R^1$ がアミノを表す式II、III、またはIVの対応する化合物を、式： $R^{3c}SO_2Z^4$ （ここで、 $Z^4$ は例えば塩素もしくはホウ素である）で示されるスルホニルハロゲン化物と反応させることにより製造することができよう。該反応は、トリエチルアミンのような塩基の存在下、ジクロロメタンのような溶媒中で好都合に行われる。 $R^1$ がフッ素を表し、 $R^2$ が水素を表す式II、III、またはIVの化合物は、Tel. Assym., 4(2), 161, 1994に記載の方法に従って、 $R^1$ がヒドロキシルを表し、 $R^2$ が水素を表す式II、III、またはIVの対応する化合物を、3フッ化ジエチルアミノ硫黄または3フッ化ジメチルアミノ硫黄と反応させることにより製造することができよう。該反応は、塩化メチレン、トルエン、またはテトラヒドロフランのような溶媒の存在下、20～50℃の範囲の温度で好都合に行われる。あるいはまた、Syn., 3, 273, 1994に記載の方法に従って、該アルコールを、トリエチルアミンのような塩基の存在下でフッ化セシウムおよびフッ化テトラブチルアンモニウムと反応させることができよう。別の好都合なフッ素化剤は、ポリ(4-ビニルピリジニウム) ポリハイドロゲンフロリドである(Syn. Lett., 5, 267, 1990)。

$R^1$ がCNまたはアジドを表す式II、III、またはIVの化合物は、 $R^1$ がヒドロキシルを表す式II、III、またはIVの対応する化合物を、反応溶媒として例えばピリジン中のp-トルエンスルホニルクロリドやメタンスルホニルクロリドのようなヒドロカルボニルスルホニルハロゲン化物、次いで反応溶媒として例えばジメチルスルホキシド中のシアン化カリウムのようなシアン塩、またはアジ化ナトリウムのようなアジ化塩と反応させることにより製造することができよう。

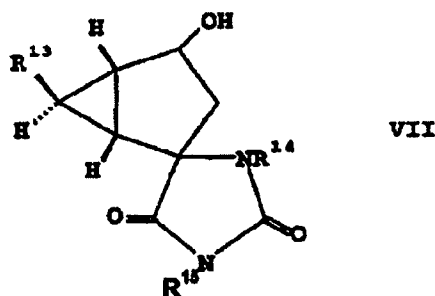
$R^1$ がカルボキシを表す式II、III、またはIVの化合物は、対応するニトリルを加水分解することにより製造することができよう。次に、所望により、得られたカルボキシ化合物を、通常の方法によりエステル化するかまたは式： $C$

$ONR^4R^5$ のアミドに変換することができよう。

$R^1$ が $CH_2NR^4R^5$ を表す式II、III、またはIVの化合物は、対応するニトリルを、例えば、パラジウム／木炭もしくはラネーニッケルの存在下で水素化して還元し、次いで所望により上記のごとくアルキル化、還元的アルキル化、またはアシル化することにより製造することができよう。

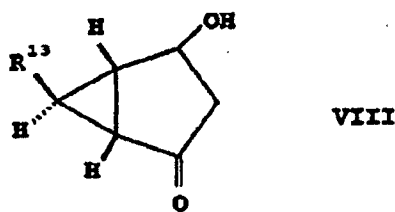
$R^1$ がテトラゾリル基を表す式IIIまたはIVの化合物は、 $R^1$ がCNを表す式IIまたはIVの対応する化合物を3アジ化テトラブチルのようなアジド(アジ化物)と反応させることにより製造することができよう。

式VIの化合物は、式：



で示される化合物を酸化剤、例えばジョーンズ試薬( $CrO_3$ ,  $H_2SO_4$ )と反応させることにより製造することができよう。

式VIIの化合物は、式：



で示される化合物を、シアン化カリウムのようなアルカリ金属シアン化物、および炭酸アンモニウムと反応させ、次いで所望により式： $R^{14}Br$ または $R^{15}Br$ の化合物を用いてアルキル化またはアシル化することにより製造するこ

とができよう。 $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=CR^8R^9$ を表す式II、III、またはIVの化合物は、Wittig反応、例えば、トリフェニルホスフィンとアルキルハロゲン化物と反応させることにより形成することができる式： $Ph_3P=CR^8R^9$ の化合物と反応させることにより、 $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=O$ を表す式II、II

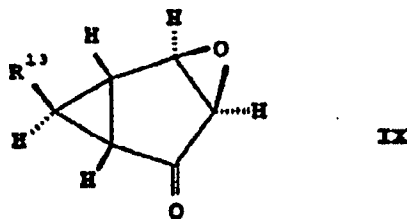


I、またはI Vの対応する化合物から製造することができよう。

$R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=CHCOOR^{3b}$ 、 $=CHPO_3R^{6a_2}$ 、または $=CHCN$ である式II、III、またはI Vの化合物は、Wadsworth-Emmons反応、例えば、ベンジルジエチルホスホノアセテートのナトリウム塩のようなジアルキルホスホノアセテートエステルのアルカリ金属塩、テトラアルキルメチレンジホスホネートのようなテトラアルキルメチレンジホスホネートのアルカリ金属塩、またはジエチルシアノメチルホスホネートのナトリウム塩のようなジアルキルシアノメチルホスホネートのアルカリ金属塩と反応させることにより $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=O$ を表す式II、III、またはI Vの対応する化合物から製造することができよう。該反応は無水トルエンのような無水溶媒中で好都合に行われる。 $R^{6a}$ で表されるアルキル基は、例えばトリフルオロ酢酸や塩酸のような酸を用いる加水分解により除去することができよう。

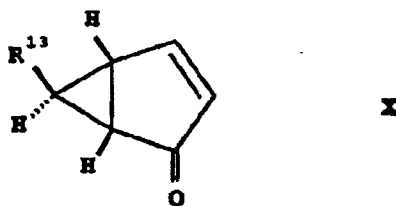
$R^1$ と $R^2$ が一緒になって $(CH_2)_nPO_3R^{6a_2}$ を表す式II、III、またはI Vの化合物は、還元、例えば、パラジウム/木炭のようなVIII群金属触媒の存在下で触媒的に水素化することにより、 $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $=CHPO_3R^{6a_2}$ を表す式II、III、またはI Vの対応する化合物から製造することができよう。

式VIIIの化合物は、式：



で示される化合物を、N-アセチル-L-システインのようなチオール、ホウ素酸ナトリウムのような塩基、ジフェニルジセレニドのようなジアリールジセレニドと反応させることにより製造することができよう。

式I Xの化合物は、式：



で示される化合物を *tert*-ブチルヒドロパーオキシドのようなパーオキシドと反応させることにより製造することができよう。

$R^1$ が $PO_3R^6_2$ を表し、 $R^6$ がそれぞれ(1-6 C)アルキルを表す式Vの化合物は、式Xの化合物を亜リン酸トリエチルのような亜リン酸トリアルキルとフェノールの存在下で反応させることにより製造することができる。

$R^1$ が $SO_3H$ を表し、 $R^2$ が水素を表す式III、IV、またはVの化合物は、 $R^1$ がSHを表し、 $R^2$ が水素を表す式III、IV、またはVの対応する化合物を、例えば、過酸化水素と硫酸(Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 2222)、硝酸(J. Org. Chem., 1961, 26, 82)、または過酸化水素と酢酸(Helv. Chem. Acta 1968, 349, 323)を用いて酸化することにより製造することができよう。

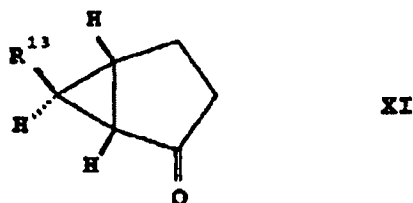
$R^1$ がSHを表す式III、IV、またはVの化合物は、 $R^1$ がベンジルチオを表す式III、IV、またはVの対応する化合物を、液体アンモニア中のナトリウムと反応させて脱ベンジル化することにより製造することができよう(Angew. Chem. 1967, 6, 698; Org. Syn., 1986, 65, 215)。

$R^1$ がベンジルチオを表す式Vの化合物は、トリエチルアミンのような塩基の存在下で、式Xの化合物をベンゼンチオールと反応させることにより製造することができよう。

式VIIIの化合物は $R^1$ がヒドロキシを表し、 $R^2$ が水素を表す式Vの化合物に

対応することは充分理解されよう。式Vの他の化合物は、ケト基を保護し、次いで得られた保護化合物を当該分野でよく知られた方法と類似の方法により式Vの化合物に変換することにより式VIIIの化合物から製造することができよう。

式Xの化合物は、式XI:



XI

で示される化合物を、トリエチルアミンの存在下でヨードトリメチルシランと反応させることによりシリルエノールエーテルを得、次いで、シリルエノールエーテルを酢酸パラジウムと反応させることにより製造することができよう。あるいはまた、該化合物は式X Iの化合物を、酢酸パラジウム(II)の存在下で炭酸アリルメチルと反応させることにより製造することができよう。反応は無水アセトニトリル中で好都合に行われる。

式X Iの化合物は知られており、2-シクロペンテン-1-オンをカルボキシ保護(ジメチルスルフラニルイデン)アセテートと反応させることにより製造することができよう。該反応に適した溶媒には、トルエンのような芳香族炭化水素が含まれる。所望のジアステレオマー生成物はクロマトグラフィにより単離することができよう。

式I Vの化合物は、塩化チオニルのような脱水剤の存在下で、エタノールのようなアルコールと反応させてカルボキシル基を保護することにより式Iの化合物を保護し、次いで得られたエステルを $\text{Boc}_2\text{O}$ と反応させてアミノ基を保護することにより製造することができよう。 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ が一緒になって $=\text{O}$ を表す式I Vの化合物を、当該分野でよく知られた方法と類似の方法により式I Vの対応する化合物に変換することができよう。

式Iの化合物は、通常の方法、例えば、光学的に活性な酸または塩基と結晶塩を形成することにより分割することができよう。あるいはまた、光学的に活

性な出発物質を用いて光学的に純粋な式Iの化合物を製造することができよう。

式II、III、およびI Vの化合物は新規であると考えられ、本発明のさらなる局面をもたらす。

本発明に従って投与される化合物の特定の用量は、もちろん、投与する化合物、投与経路、治療する特定の病状、および同様の理由を含む症例をとりまく特定

の環境により決定されよう。該化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、または鼻内経路を含む種々の経路により投与することができる。あるいはまた、該化合物は連続注入により投与することができよう。典型的な1日用量は、本発明化合物を約0.01mg/kg～約100mg/kg含むであろう。好ましくは、1日用量は、約0.05mg/kg～約50mg/kg、より好ましくは約0.1mg/kg～約25mg/kgであろう。

種々の生理学的機能は、興奮性アミノ酸伝達の過剰または不適切な刺激により影響を受ける対象であることが知られている。本発明の式Iの化合物は、哺乳動物において、心臓バイパス外科手術や移植に続く脳欠損、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心臓停止、および低血糖性神経損傷といった急性神経学的障害を含む種々の神経学的障害を伴う哺乳動物の該病状を治療することができると考えられる。式Iの化合物は、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、AIDS性痴呆、眼損傷、および網膜症、認識障害、および特発性および薬物性パーキンソン病といった種々の慢性神経学的障害を治療する能力があると考えられる。本発明は、有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される代謝的に分解されるエステルもしくはアミド、またはその医薬的に許容される塩を、該障害の治療を要する患者に投与することを含む該障害の治療方法をも提供する。

本発明の式Iの化合物は、筋痙攣、痙攣、片頭痛、尿失禁、ニコチン離脱、精神病、(精神分裂病のような)オピエート耐性および離脱、不安、嘔吐、脳水腫、慢性痛、および遅発性運動障害を含むグルタメート機能不全に伴う哺乳動物の種々の他の神経学的障害を治療する能力も有すると考えられる。式Iの化合物は、抗鬱薬や鎮痛剤としても有用である。したがって、本発明は、有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される代謝的に分解されるエステル

もしくはアミドまたはその医薬的に許容される塩を該障害の治療を要する患者に登用することを含む該障害の治療方法も提供する。

メタボトロピックグルタメートレセプターの機能を調節する化合物の能力は、個々のヒトメタボトロピックグルタメートレセプター(mGluR)サブタイプ

を発現している細胞におけるcAMP生成(mGluR2、3、4、6、7、または8)またはホスホイノシチド加水分解(mGluR1または5)のいずれかに影響する能力を試験することにより証明することができよう(D. D. Schoeppら、Neuropharmacol., 1996, 35, 1661-1672および1997, 36, 1-11)。

本発明の化合物は投与する前に製剤化するのが好ましい。したがって、本発明の別の局面は、式Iの化合物、および医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬製剤である。本発明の医薬製剤はよく知られた容易に利用できる成分を用い、既知の方法により製造される。本発明の組成物を製造するには、活性成分は、通常、担体と混合されるか、担体により希釈されるか、またはカプセル、サシェー、紙、もしくは他の容器の形であってよい担体内に封入されよう。担体が希釈剤として用いられるときは、担体は活性成分のピークル、賦形剤、もしくは媒質として作用する固体、半固体、または液体物質であってよい。組成物は、例えば、10重量%までの活性化合物を含む錠剤、丸剤、粉末剤、ローゼンジー剤、サシェー剤、カシェー剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤、軟膏剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、無菌注射用溶液剤、および無菌包装粉末剤の形であってよい。

適切な担体、賦形剤、および希釈剤の例には、乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、ガム、アカシア、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油が含まれる。該製剤は、さらに潤滑剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、保存剤、甘味料、または芳香剤を含むことができる。本発明の組成物は、当該分野でよく知られた方法を用いて患者に投与した後に活性

成分が急速にか、持続して、または遅れて放出されるように製剤化することができよう。

該組成物は、好ましくは、それぞれ活性成分を約5mg～約500mg、より好ましくは約25mg～約300mg含む単位投与剤形に製剤化される。用語「

単位投与剤形」は、各単位が所望の治療効果が得られるように予め決められた量の活性物質を、適切な医薬的担体、希釈剤、または賦形剤と一緒に含む、ヒト対象および他の哺乳動物にための単位用量として適した物理的に分離した単位を表す。以下の製剤例は、例示のみであって本発明の範囲を何ら限定するものではない。

#### 製剤例 1

以下の成分を用いて硬ゼラチンカプセル剤を製造する。

|              | 量 (mg / カプセル) |
|--------------|---------------|
| 活性成分         | 250           |
| デンプン (乾燥)    | 200           |
| ステアリン酸マグネシウム | <u>10</u>     |
| 合計           | 460 mg        |

上記成分を混合し、460 mg 量を硬ゼラチンカプセルに充填する。

#### 製剤例 2

それぞれ活性成分を60 mg 含む錠剤を以下のごとく製造する。

|                   |             |
|-------------------|-------------|
| 活性成分              | 60 mg       |
| デンプン              | 45 mg       |
| 微晶質セルロース          | 35 mg       |
| ポリビニルピロリドン        | 4 mg        |
| ナトリウムカルボキシメチルデンプン | 4.5 mg      |
| ステアリン酸マグネシウム      | 0.5 mg      |
| タルク               | <u>1 mg</u> |
| 合計                | 150 mg      |

活性成分、デンプン、およびセルロースをNo. 45メッシュU. S. ふるいを通し、完全に混合する。ポリビニルピロリドン溶液を得られた粉末と混合し、次いでNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。こうして作製した顆粒を50℃で乾燥し、No. 18メッシュU. S. ふるいに通した。次に、予めNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステ

アリン酸マグネシウム、およびタルクを該顆粒に加えて混合した後に、打錠器で圧縮して重量各150mgの錠剤を得る。

さらに、以下の実施例において本発明の化合物とその合成方法を例示する。

下記の略語は以下のごとく用いる：

EtOAc、酢酸エチル；THF、テトラヒドロフラン；Boc、*t*-ブトキシカルボニル；Boc<sub>2</sub>O、*t*-ブトキシカルボン酸無水物；EtOH、エタノール；Et<sub>2</sub>O、ジエチルエーテル；DBU、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-ウンデカ-7-エン；およびFDMS、フィールドデソープション質量分析法。

#### 製造例 1

カルボエトキシメチルジメチルスルホニウムブロミド

アセトン(500mL)中のエチノレプロモアセテート(265g)およびジメチルスルフィド(114g)の溶液を室温で攪拌した。3日後、標記化合物を反応混合物をろ過して単離した。融点88-90℃。

#### 製造例 2

(1S★, 5R★, 6S★)エチル2-オキソビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-6-カルボキシレート

トルエン(350mL)中のカルボエトキシメチルジメチルスルホニウムブロミド(45. 5g, 198. 6mmol)の懸濁液を1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(30. 2g) 198. 4mmol)で処理した。得られた混合物を室温で攪拌した。1時間後、反応混合物を2-シ

クロペンテン-1-オン(19. 57g, 238. 4mmol)で処理した。さらに18時間後、反応混合物を1N塩酸/塩化ナトリウム溶液に加えた。得られた溶液をジエチルエーテルで抽出した。混合エーテル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、10%酢酸エチル/ヘキサン~50%酢酸エチル/ヘキサンの直線勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにて精製し、標記化合物22. 81g(68%)を得た。

FDMS : m/z = 168 (M+)。

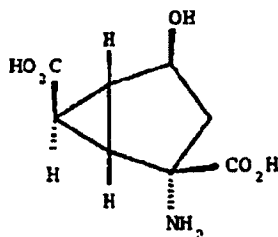
$C_9H_{12}O_3$ の元素分析

理論値 : C, 64.27 ; H, 7.19

実測値 : C, 64.54 ; H, 7.11

## 実施例 1

(1S\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*, 6R\*) - 2-アミノ-4-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 5R\*, 6S\*) - エチル 2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-エン-6-カルボキシレート。

ヨードトリメチルシラン (50 g、250 mmol) を、 $CH_2Cl_2$  (1 L) 中のエチル 2-オキシビシクロ [3. 1. 0] -ヘキサン-6-カルボキシレート (37 g、220 mmol) およびトリエチルアミン (67 g、660 mmol) の0℃の溶液に滴加し、1時間攪拌した。反応混合物を $Et_2O$ で希釈し、飽和水性 $NH_4Cl$ で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、次いで濃縮してシリルエノールエーテル (97%) を得た。 $CH_3CN$  (300 mL) 中のシリルエノールエーテルの0℃溶液に $Pd(OAc)_2$ を一度に加えた。得られた反

応混合物を一夜攪拌しながら室温に温めた。反応混合物を、シーライトでろ過した $Et_2O$ で希釈し、生成物を250 gの $SiO_2$ に吸着させた。吸着したシリカをシリカパッドの上端に置き、生成物をヘキサン/ $EtOAc$  (4 : 1) で溶出し、得られたピンク色の固体を $Et_2O$ でトリチュレートして白色固体の標記化合物29.4 g (80%、177 mmol) を得た。

mp = 78 - 80℃。FDMS :  $M^+Y = 166$ 。

 $C_9H_{10}O_3$ の元素分析

理論値 : C, 65.05 ; H, 6.07



実測値 : C, 65.34 ; H, 6.10

(a1) (1S\*, 5R\*, 6S\*)-エチル2-オキソビシクロ[3.1.0]  
]ヘキサ-3-エン-6-カルボキシレート別の製造方法。

火炎乾燥した、N<sub>2</sub>インレットと還流凝縮器を取り付けた三首3L丸底フラスコに、425mLの無水CH<sub>3</sub>CN、アリルメチルカーボネート(99g、848mmol)、およびPd(OAc)<sub>2</sub>(4.6g、20mmol)中の製造例2から得られた生成物(102g、424mmol)の溶液を加えた。得られた反応混合物を、予め70℃に温めた加熱浴中に沈めた。内部反応温度が40℃に達すると、ガスが勢いよく放出し始め、30分後に反応が終了すると放出が止まった。反応混合物をEtOAc(2L)で希釈し、SiO<sub>2</sub>(Φ250g)でろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物80gを得た。10%EtOAc/ヘキサンから再結晶して工程(a)で得られたものとすべての点で同じ純粋な生成物を得た。

(b) (1S\*, 3R\*, 4R\*, 5R\*, 6S\*)-エチル2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-オキソド-6-カルボキシレート。THF(300mL)中の工程(a)の生成物(10.1g、60.8mmol)の0℃溶液を、連続的にDBU(27.75g、182mmol)、次いで、tert-ブチルヒドロパーオキシドで処理した。得られた反応混合物を0℃で1時間攪拌し、Et<sub>2</sub>Oで希釈し、1N HClで分配した。生成物をEt<sub>2</sub>Oで抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、得られた固体をヘキサン/EtOAc(9:1)中でトリチュレートして標記化合物9.83g(89%、54mmol)

を得た。

mp=102-104℃。FDMS: M<sup>+</sup>+1=182。

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>の元素分析

理論値: C, 59.34 ; H, 5.53。

実測値: C, 59.24 ; H, 5.53。

(c) (1S\*, 4S\*, 5R\*, 6S\*)-エチル2-オキソ-4-ヒドロキシービシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート。

水/EtOH (1 : 1) (500 mL) 中のN-アセチル-L-システイン (25.64 g, 157 mmol)、ホウ酸ナトリウム・10H<sub>2</sub>O (59.88 g, 157 mmol)、およびジフェニルジセレニド (0.82 g, 2.62 mmol) の脱気攪拌懸濁液にTHF (250 mL) 中の工程 (b) の生成物を加えた。加え終わったら、反応物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をEt<sub>2</sub>Oで希釈し、H<sub>2</sub>Oで分配した。生成物をEt<sub>2</sub>Oで抽出し、H<sub>2</sub>O、次いで塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。生成物をHPLC (ヘキサン/EtOAc) により精製し、標記化合物7.91 g (82%、43 mmol) を得た。mp = 60 - 62°C。FDMS : M<sup>+</sup> = 184。

#### C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>の元素分析

理論値 : C, 58.69 ; H, 6.57。

実測値 : C, 58.70 ; H, 6.34。

(d) (1S★, 2S★, 4S★, 5R★, 6S★) - エチル2-5'-スピロヒダントイン-4-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] - ヘキサン-6-カルボキシレート。

EtOH/H<sub>2</sub>O (1 : 1) 中の工程 (c) の生成物 (7.50 g, 40.7 mmol) の攪拌溶液 (総量100 mL) に、NH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (9.54 g, 122.2 mmol)、次いでKCN (3.97 g, 61.1 mmol) を加えた。加え終わったら、反応混合物を一夜40°Cに温めた。反応混合物を室温に冷却し、pH 3に酸性化し、得られた沈殿物を減圧ろ過して除去し、ジアステレオマーヒダントインの1 : 1混合物を得た。EtOH (3X) から再結晶して所望のジアステレオマー0.79 g (3.1 mmol, 8%) を得た。

mp = 201 - 203°C。FDMS : M<sup>+</sup> + 1 = 255。

#### C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>・0.6H<sub>2</sub>Oの元素分析

理論値 : C, 49.85 ; H, 5.78 ; N, 10.57。

実測値 : C, 49.60 ; H, 5.68 ; N, 10.38。

(e) (1S★, 2S★, 4S★, 5R★, 6R★) - 2-アミノ-4-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸。

1 N NaOH (15 mL) 中の工程 (d) の生成物 (0.35 g, 1.38 mmol) の溶液を一夜還流温度に温めた。反応混合物を室温に冷却し、pH 8 に調整した。得られた固体をろ過して捨てた。次に、濾液を 1 N NaOH で pH 12 に再調整し、Bio-Rad (登録商標) AGI-X8 陰イオン交換樹脂 (アセート形をヒドロキシド形に変換) に適用した。生成物を 3 N 酢酸で溶出し、標記化合物 0.25 g (90%, 1.2 mmol) を得た。

mp = > 275°C. FDMS:  $M^+ + 1 = 202$ .

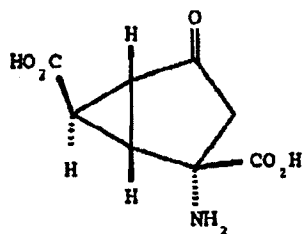
$C_8H_{11}NO_5 \cdot 0.25 H_2O$  の元素分析

理論値: C, 46.72; H, 5.64; N, 6.81.

実測値: C, 46.68; H, 5.72; N, 6.59.

## 実施例 2

(1S\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*)-2-アミノ-4-オキソビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*, 6R\*)-エチル 2-(3'-ベンジル-5'-スピロヒダントイン)-4-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキ

サン-6-カルボキシレート。

EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) 中の実施例 1、工程 (c) の生成物 (14.5 g, 78.7 mmol) の攪拌溶液 (総量 150 mL) に、NH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (18.42 g, 236 mmol)、次いで KCN (7.68 g, 118 mmol) を加えた。加え終わったら、反応混合物を 2 日間、40°C に温めた。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc/1 N HCl および塩水で分配した。ヒダントインの混合物を EtOAc で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、次いで濃縮した。粗

ヒダントインをDMF (50 mL) 中で再構成し、 $\text{NaHCO}_3$  (16.85 g、200 mmol)、次いで臭化ベンジル (12.6 g、73.5 mmol) を連続して加えながら室温で攪拌した。反応混合物を一夜100℃に温めた。反応混合物をEtOAcで希釈し、0.5N HClで分配した。ヒダントインをEtOAcで抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$ 、次いで塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、HPLC (ヘキサン/EtOAc) で精製して標記化合物5.14 g (19%、14.9 mmol) を得た。

FDMS:  $M^+ = 344$ 。

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ の元素分析

理論値: C, 62.78; H, 5.85; N, 8.13。

実測値: C, 62.97; H, 5.97; N, 8.06。

(b) (1S★, 2S★, 5R★, 6R★) - エチル2 - (3'-ベンジル-5'-スピロヒダントイン) - 4-オキソーシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレート。

アセトン (20 mL) 中の工程 (a) の生成物 (1.03 g、3.0 mmol) の0℃溶液を、ジョーンズ試薬 (~2M) 7.5 mL -  $\text{CrO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ ) で一度に処理し、室温で2時間攪拌した。2-プロパノール (2 mL) を加えて酸化を止めた。次に、反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ で希釈し、セライトおよび $\text{SiO}_2$ のパッドにフラッシュし、濃縮して標記化合物0.90 g (88%、2.6 mmol) を得た。

FDMS:  $M^+ = 342$ 。

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ の元素分析:

理論値: C, 63.15; H, 5.30; N, 8.18。

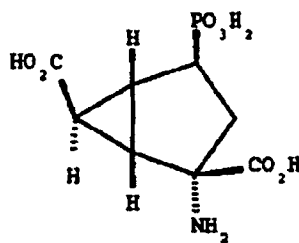
実測値: C, 62.87; H, 5.56; N, 8.26。

(c) 実施例1 (e) の方法に従って、工程 (b) の生成物を加水分解して標記化合物を得た。

### 実施例3

(1S★, 2R★, 4R★, 5S★, 6S★) - 2-アミノシビシクロ [3.1

． 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシリク-4-リン酸・1塩酸・1水和物



(a) (1S★, 4R★, 5S★, 6S★)-エチル2-オキソ-4-(ジエチル)ホスホノシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート。

フェノール4.2g中の実施例1(a)の生成物(1.6g、9.6mmol)、亜リン酸トリエチル(2.0g、12.0mmol)の混合物を一夜100℃に加熱した。得られた反応混合物をHPLC(ヘキサン/EtOAc)を用いて精製し、標記化合物2.7g(92%、8.9mmol)を得た。

mp=67-70℃。FDMS:  $M^+ + 1 = 305$ 。

$C_{13}H_{21}O_6P$ の元素分析:

理論値: C, 51.32; H, 6.96。

実測値: C, 51.11; H, 6.89。

(b) (1S★, 2R★, 4R★, 5S★, 6S★)-エチル2-アミノアセチル-2-シアノ-4-(ジエチル)ホスホノシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート。

$CH_3CN$ 中のKCN(3.2g、49mmol)、 $NH_4Cl$ (2.6g)

49mmol)、および $Al_2O_3$ (25g)の混合物をBranson 3200超音波処理浴中、 $N_2$ 下で1時間超音波処理した。次に、工程(a)の生成物(1.5g、4.9mmol)を加え、45℃で72時間超音波処理した。反応混合物をセライト(登録商標)でろ過し、濾液を濃縮して乾燥した。そうして得られた中間体アミノニトリルを $CH_2Cl_2$ に溶解し、0℃に冷却し、塩化アセチル(0.5g、6.4mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.8g、6.4mmol)で処理した。周囲温度で1時間反応を続け、次いで、混合物を $CH_2Cl_2$ と $H_2O$ の間に分配した。有機相を分離し、乾燥し( $MgSO_4$ )、ろ過

し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィ（ヘキサン/EtOAc）により精製した。これから、エチル-2-アミノアセチル-2-シアノ-4-ジエチルホスホネートビスクロ[3. 1. 0]ヘキサン-6-カルボキシレート（異性体A）1. 0 g（55%）とエチル-2-アミノアセチル-2-シアノ-4-ジエチルホスホネートビスクロ[3. 1. 0]ヘキサン-6-カルボキシレート（異性体B）0. 10 g（5%）を得た。

（異性体A）：mp=135-138℃。FDMS： $M^++1=373$ 。

$C_{16}H_{25}N_2O_6P$ の元素分析：

理論値：C, 51. 61；H, 6. 77；N, 7. 52。

実測値：C, 51. 89；H, 6. 78；N, 7. 75。

（c）（1S★, 2R★, 4R★, 5S★, 6S★）-アミノシビスクロ[3.

1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシリック-4-リン酸・1塩酸・1水和物

工程（b）の生成物（異性体A）（0. 08 g、0. 2 mmol）を6 N HCl 130 mL中で48時間還流して標記化合物を製造した。粗生成物を濃縮し、1 N HClで溶出する陰イオン交換カラムを用いて精製した。標記化合物0. 06 g（99%、0. 2 mmol）を回収した。FDMS： $M^++1=266$ 。

$C_8H_{12}NO_7P \cdot HCl \cdot H_2O$ の元素分析：

理論値：C, 30. 06；H, 4. 73；N, 4. 38。

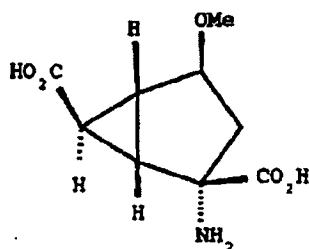
実測値：C, 29. 87；H, 4. 36；N, 4. 13。

#### 実施例4

（1S★, 2S★, 4S★, 5R★, 6R★）2-アミノ-4-メトキシビスクロ

ロ

[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S★, 2S★, 4S★, 5R★, 6R★) -ジエチル2-N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) 中の実施例1(c)からの生成物(23.9g, 130mmol)の攪拌溶液(総量500mL)に(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30.4g, 390mmol)、次いで、KCN(12.7g, 195mmol)を加えた。加え終わったら、反応が完結するまで反応混合物を40℃に温めた。反応混合物を0℃に冷却し、濃HClでpH1に酸性化し、ジアステレオマー5'-ースピロヒダントイン混合物をEtOAcで抽出した。全ての有機物を混合し、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮して粗ヒダントイン1:1混合物を得た。TLCで反応が完結したと判断されるまで、粗5'-ースピロヒダントイン(27.9g, 110mmol)の混合物を、5日間2N NaOH(275mL)中で加熱還流した。反応混合物を0℃に冷却し、濃HClでpH1に酸性化し、減圧下で濃縮し乾燥した。得られた固体を100%EtOH(500mL)で再構築し、0℃に冷却した。次に、SOCl<sub>2</sub>(120g, 1mol)を100℃の反応温度を維持する速度で反応混合物に滴加した。加え終わったら、反応物を一夜加熱還流した。次に、反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>:THFの1:1混合物(総量500mL)で再構成した。次に、Boc<sub>2</sub>O(118g, 550mmol)を一度に反応混合物に加え、室温で一夜攪拌した。次に、反応混合物を減圧下で還元し、粗N-Boc

ジエチルエステルをEtOAcで抽出した。すべての有機抽出物を混合し、H<sub>2</sub>O、次いで塩水で洗浄し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥し、濃縮して粗生成物120gを得た。2つのジアステレオマーを単離し、製造用HPLC(100%ヘキサン~50

%EtOAc/ヘキサン)で精製し、泡沫状の所望の生成物10.12g(26%, 28mmol)を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 358$ 。

$C_{17}H_{27}NO_7$ の元素分析:

理論値: C, 57.13; H, 7.61; N, 3.92。

実測値: C, 56.84; H, 7.64; N, 3.96。

(b) (1S\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*, 6R\*)-ジエチル2-N-ト-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート

THF(30mL)中の工程(a)の生成物(0.50g, 1.4mmol)の0℃溶液に、NaH(0.07g, 1.7mmol)を一度に、次いでヨウ化メチル(0.21g, 1.5mmol)を滴加した。得られた反応混合物を、一夜攪拌しながら室温に温めた。反応物を $H_2O$ で希釈し、生成物をEtOAcで抽出した。すべての有機物を混合し、塩水で洗浄し、 $K_2CO_3$ で乾燥し、減圧下で濃縮し、PC-TLC(10%EtOAc/ヘキサン~90%EtOAc/ヘキサン)で精製して所望の生成物0.12g(0.32mmol, 23%)を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 372$ 。

$C_{18}H_{29}NO_7$ の元素分析

理論値: C, 58.21; H, 7.87; N, 3.77。

実測値: C, 58.69; H, 7.52; N, 4.85。

(c) (1S\*, 2S\*, 4S\*, 5R\*, 6R\*)-ジエチル2-アミノ-4-メトキシピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート

EtOAc(25mL)中の工程(b)の生成物の0℃溶液に溶液が飽和に達するまで無水HClガスを吹き込んだ。得られた反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し乾燥した。固体を飽和 $NaHCO_3$ (aq)に溶解し、生成物をEtOAcで抽出した。すべての有機物を混合し、塩水で洗浄し、 $K_2CO_3$ で乾燥し、減圧下で濃縮し、PC-TLC(10%EtOAc

/ヘキサン~100%EtOAc)により精製し、所望の生成物0.05g(0.18mmol, 61%)を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 271$ 。



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1.25

(t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1.61 (t,  $J = 3$  Hz, 1H), 1.80-1.95 (br m 3H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.46-2.50 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.85-3.87 (m, 1H), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 4.24 (q,  $J = 7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  13.96, 14.11, 20.82, 31.90, 33.96, 40.17, 56.00, 60.69, 61.26, 64.63, 82.14, 172.14, 174.85.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ の元素分析

理論値: C, 57.55; H, 7.80; N, 5.16。

実測値: C, 56.04; H, 7.70; N, 5.81。

(d) (1S★, 2S★, 4S★, 5R★, 6R★) - 2-アミノ-4-メトキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

工程 (c) から得られる生成物 (0.04 g, 0.11 mmol) を室温で一  
夜 1N NaOH/THF の 1:1 溶液 (総量 10 mL) 中で攪拌した。反応混  
合物を 6N HCl で pH 1 に酸性化し、濃縮乾燥した。得られた固体を pH 2  
の水で再構成し、Dowex (登録商標) 50X8-100 陽イオン交換樹脂に適用し、10  
% ピリジン/ $\text{H}_2\text{O}$  で溶出して所望の生成物 0.012 g (37%, 0.06 mmol) を得た。

mp =  $> 275^\circ\text{C}$ . FDMS:  $\text{M}^+ + 1 = 216$ .

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O/KOD): } \sigma$  1.08-1.14 (m, 2H), 1.74-2.07 (m 3H), 3.05 (s, 3H), 3.65-3.75 (m, 1H)。

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5$ の元素分析

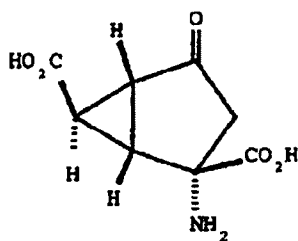
理論値: C, 47.64; H, 5.78; N, 6.17。

実測値: C, 47.75; H, 5.74; N, 7.49。

#### 実施例 5

(1S★, 2S★, 5R★, 6R★) 2-アミノ-4-オキソビシクロ [3. 1

## 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*)-ジエチル 2-N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) 中の実施例 4 (a) からの生成物 (0.50 g, 1.4 mmol) の溶液を、ピリジニウムジクロメート (1.60 g, 4.2 mmol) を一度に加えながら室温で撹拌した。得られた反応混合物を室温で一夜撹拌した。反応物を EtOAc で希釈し、セライトでろ過してクロミウム副産物を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、PC-TLC (10% EtOAc/ヘキサン ~ 20% EtOAc/ヘキサン) で精製して白色泡沫状物 0.49 g (1.38 mmol, 98%) を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 356$ 。

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_7$  の元素分析

理論値: C, 57.46; H, 7.09; N, 3.94。

実測値: C, 57.60; H, 7.14; N, 4.03。

(b) (1S\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*)-2-アミノ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

EtOAc (30 mL) 中の工程 (a) からの生成物 (0.37 g, 1.04 mmol) の 0℃ 溶液に飽和するまで無水  $\text{CH}_4$  ガスを吹き込んだ。得られた反応混合物を 0℃ で 1 時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮し乾燥した。得られた固体を 10 mL の 1N NaOH で再構成し、一夜撹拌した。反応混合物を 6N HCl で pH 2 に調整し、Dowex (登録商標) 50X8-100 陽イオン交換樹脂に適用し、生成物を 10% ピリジン/ $\text{H}_2\text{O}$  で溶出した。生成物を  $\text{H}_2\text{O}$  から再結晶

して得、所望の生成物 0.06 g (31%, 0.30 mmol) を得た。mp =

$d e c > 210^{\circ}C$ . FDMS:  $M^{+}+1=200$ .

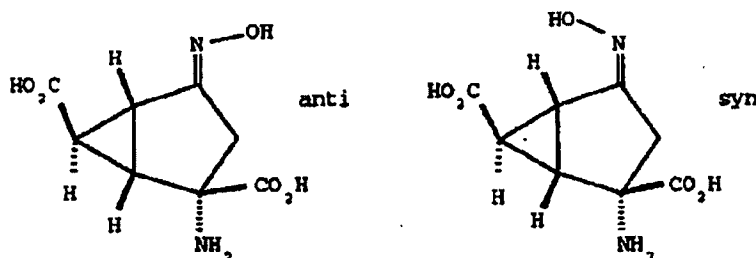
$C_8H_9NO_5$ の元素分析

理論値: C, 48.25; H, 4.55; N, 7.03.

実測値: C, 48.19; H, 4.46; N, 7.16.

#### 実施例 6

(1S\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*) 2-アミノ-4-[anti]-ヒドロキシイミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸および(1S\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*) 2-アミノ-4-[syn]-ヒドロキシイミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*) ジエチル 2-アミノ-4-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート

EtOAc (30 mL) 中の実施例 5 (a) からの生成物 (0.37 g, 1.04 mmol) の  $0^{\circ}C$  溶液に飽和するまで無水 HCl ガスを吹き込んだ。得られた反応混合物を  $0^{\circ}C$  で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和水性  $NaHCO_3$  で希釈し、生成物を EtOAc で抽出した。すべての有機物を混合し、塩水で洗浄し、 $K_2CO_3$  で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して所望の中間体 (0.36 g, 1.4 mmol, 100%) を得た。FDMS:  $M^{+}+1=256$ .

$C_{12}H_{17}NO_5 \cdot 0.2 H_2O$  の元素分析

理論値: C, 55.68; H, 6.78; N, 5.41.

実測値: C, 55.47; H, 5.91; N, 5.24.

(b) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 6R\*) ジエチル 2-アミノ-4-ヒドロキシイミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート

塩酸ヒドロキシルアミンを、EtOH/ $H_2O$  の 3:1 混合物 (総量 20 mL

）中の工程（a）の生成物（0.36 g、1.4 mmol）およびNaOAc（0.23 g、2.8 mmol）の室温溶液に加え、1時間80℃に加熱した。水性NaHCO<sub>3</sub>を反応混合物に加え、生成物をEtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥し、次いで減圧下で濃縮してEおよびZ異性体の2：1混合物を得た。PC-TLC（10% EtOAc／ヘキサン～67% EtOAc／ヘキサン）で精製し、不純物のない生成物を得た。

anti-異性体。0.18 g（0.67 mmol、56%）。FDMS：M<sup>+</sup>+1=271。

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>・0.35 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の元素分析

理論値：C, 49.44；H, 6.28；N, 9.34。

実測値：C, 49.62；H, 5.89；N, 9.39。

syn-異性体。0.09 g（0.33 mmol、28%）。mp=135-137℃。FDMS：M<sup>+</sup>+1=271。

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>・0.1ヘキサンの元素分析

理論値：C, 54.26；H, 7.01；N, 10.04

実測値：C, 54.03；H, 6.71；N, 10.14。

（c）（1S★, 2S★, 5R★, 6R★）2-アミノ-4-[anti]-ヒドロキシミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

工程（b）からのanti-オキシム（0.13 g、0.48 mmol）の溶液を、1N NaOH：THFの1：1混合物（総量20 mL）中で室温にて4日間攪拌した。次に反応混合物をH<sub>2</sub>Oで希釈し、生成物をEtOAc（3X）で洗浄し、有機物の不純物を除去した。水性相を1N HClでpH10に調整し、減圧下で濃縮した。固体をH<sub>2</sub>Oで再構成し、陰イオン交換クロマトグラフィ（Bio-Rad（登録商標）AG1-X8：3N AcOHで溶出）により精製した。H<sub>2</sub>O／2-プロパノール（1：1）から再結晶して生成物0.07 g（0.33 mmol、68%）を得た。mp=dec>260℃。FDMS：M<sup>+</sup>+

1=215。

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>・0.15 H<sub>2</sub>Oの元素分析

理論値：C, 44.30; H, 4.79; N, 12.91.

実測値：C, 44.53; H, 4.48; N, 12.51.

(d) (1S\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*) 2-アミノ-4-[syn]-ヒドロキシミノビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

工程(b)からのsyn-オキシム生成物0.085g(0.31mmol)を用い、反応条件、後処理、および単離は工程(c)のものと同一であった。収量0.04g(0.19mmol, 60%)。mp=dec>250°C。FDM S: M<sup>+</sup>+1=215。

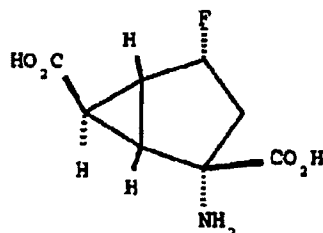
C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>・0.15NaClの元素分析

理論値：C, 43.10; H, 4.52; N, 12.57.

実測値：C, 43.46; H, 4.74; N, 11.75.

#### 実施例7

(1S\*, 2R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-2-アミノ-4-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*)-ジエチル2-N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL) 中の実施例4(a)からの生成物(0.50g, 1.40mmol)の0°C溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)を一度に加えた。得られた反応混合物を攪拌しながら一夜室温に温めた。反応物を1

0%水性NaHCO<sub>3</sub>で希釈し、生成物をEtOAcで抽出した。すべての有機物を混合し、塩水で洗浄し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥し、PC-TLC(10%EtOAc/ヘキサン~20%EtOAc)で精製し、透明無色油状の所望の生成物0.

3.8 g (1.06 mmol, 74%) を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 360$ 。C<sub>1</sub>

<sub>7</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub> の元素分析

理論値: C, 56.81; H, 7.29; N, 3.91。

実測値: C, 56.79; H, 7.42; N, 4.11。

(b) (1S\*, 2R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*) - ジエチル 2-アミノ-4-フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

EtOAc (30 mL) 中の工程 (a) からの生成物 (0.33 g, 0.92 mmol) の 0℃ 溶液に飽和するまで無水 HCl ガスを吹き込んだ。得られた反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> で希釈し、生成物を EtOAc で抽出した。すべての有機物を混合し、塩水で洗浄し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して所望の生成物 0.23 g (0.89 mmol, 96%) を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 260$ 。

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>4</sub> の元素分析

理論値: C, 55.59; H, 7.00; N, 5.40。

実測値: C, 55.56; H, 6.79; N, 5.21。

(c) (1S\*, 2R\*, 4S\*, 5S\*, 6S\*) - 2-アミノ-4-フルオロピシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

1N NaOH: THF の 1:1 混合物 (総量 20 mL) 中の工程 (b) からの生成物 (0.12 g, 0.46 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物を 6N HCl で pH 12 に調整し、陰イオン交換クロマトグラフィ (Bio-Rad (登録商標) AG1-X8 イオン交換樹脂、溶離剤 3N 酢酸) により精製した。H<sub>2</sub>O / 2-プロパノール (1:1) から再結晶し、所望の生成物 0.04 g (0.20 mmol, 49%) を得た。mp = dec > 260℃。FDMS:  $M^+ + 1 = 204$ 。

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>4</sub> · 0.45 NaCl の元素分析

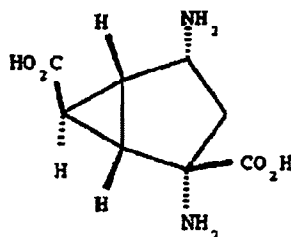
理論値: C, 41.87; H, 4.39; N, 6.10。

実測値: C, 41.91; H, 4.00; N, 5.76。

実施例 8

(1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) 2, 4-ジアミノビシクロ [3.

1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S★, 2S★, 4S★, 5R★, 6R★) -ジエチル2-N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(p-トルエンスルホニルオキシ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

p-トルエンスルホニルクロリド (5. 3 g, 28 mmol) は、ピリジン (25 mL) 中の実施例4 (a) の生成物 (5. 0 g, 14 mmol) の溶液に加え、得られた反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、飽和水性CuSO<sub>4</sub>で洗浄してピリジンを除去した。有機物を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィ (HPLC: 10% EtOAc/ヘキサン~50% EtOAc/ヘキサン) で精製して白色泡沫状の所望の生成物6. 55 g (91%、12. 8 mmol) を得た。FDMS: M<sup>+</sup>+1=512。

C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>9</sub>Sの元素分析

理論値: C, 56. 35; H, 6. 50; N, 2. 74。

実測値: C, 56. 48; H, 6. 44; N, 2. 60。

(b) (1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) -ジエチル2-N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-アジドビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

DMSO (15 mL) 中の工程 (a) の生成物 (6. 35 g, 12. 4 mmol) およびNaN<sub>3</sub> (2. 42 g, 37. 2 mmol) の溶液を3日間35℃に温めた。反応混合物をH<sub>2</sub>Oで希釈し、生成物をEtOAcで抽出した。全ての有機物を混合し、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、次いで減圧下で濃縮し

て粗アジドを得、これを $\text{SiO}_2$ で減圧ろ過 (20% EtOAc/ヘキサン~50% EtOAc/ヘキサン) して精製し、ワックス状固体の所望の生成物 4.68 g (98%、12.2 mmol) を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 512$ 。

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0.1$  ヘキサンの元素分析

理論値: C, 54.06; H, 7.06; N, 14.33。

実測値: C, 53.94; H, 6.88; N, 14.30。

(c) (1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) -ジエチル2-N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-アミノピシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (5:1) 中の工程 (b) の生成物 (3.5 g、9.2 mmol) の溶液にトリフェニルホスフィン (2.90 g、11 mmol) を一度に加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、0.5 N NaOH (3X) で洗浄した。有機物を混合し、 $\text{H}_2\text{O}$ 、次いで塩水で洗浄し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  で乾燥し、減圧下で濃縮して  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィ (HPLC:  $\text{SiO}_2$ 、10% EtOAc/ヘキサン~50% EtOAc/ヘキサン) で精製して泡沫状の所望の生成物 2.03 g (62%、5.7 mmol) を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 357$ 。

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$  の元素分析

理論値: C, 57.30; H, 7.92; N, 7.86。

実測値: C, 57.02; H, 7.73; N, 7.72。

(d) (1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) 2, 4-ジアミノピシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

工程 (c) からの生成物を 1 N HCl 中で一夜加熱還流した。反応混合物を 1 N NaOH で pH 2 に調整し、陽イオン交換クロマトグラフィ (Dowex (登録商標) 50X8-100: 10% ピリジン/ $\text{H}_2\text{O}$ ) で精製した。得られた生成物を

2-プロパノール/ $\text{H}_2\text{O}$  から再結晶し、白色固体の所望の生成物 0.09 g (45%、0.45 mmol) を得た。mp =  $\geq 275^\circ\text{C}$ 。FDMS:  $M^+ + 1 = 201$ 。



$C_8H_{12}N_2O_4 \cdot 0.5 H_2O$  の元素分析

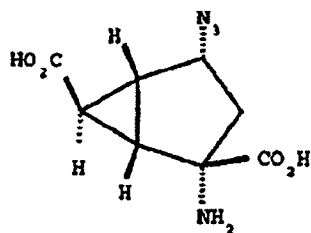
理論値 : C, 45.93 ; H, 6.26 ; N, 13.39。

実測値 : C, 45.66 ; H, 7.45 ; N, 13.32。

#### 実施例 9

(1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) 2-アミノ-4-アジドピシクロ

[3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



EtOAc (30 mL) 中の実施例 8 (b) からの生成物 (0.25 g, 0.65 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、溶液が飽和に達するまで無水 HCl ガスを吹き込んだ。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、濃縮して乾燥し、得られた固体を室温で一晩 1 N NaOH : THF の 1 : 1 混合物 (総量 20 mL) 中で攪拌した。THF を減圧下で除去し、水性混合物を 1 N HCl で pH 12 に調整し、陰イオン交換クロマトグラフィ (Bio-Rad (登録商標) AG1-X8 : アセテート形を水酸化物形に変換、3 N 酢酸で溶出) で精製して所望の生成物 0.10 g (0.44 mmol, 68%) を得た。mp = dec > 270℃。FDMS :  $M^+ + 1 = 227$ 。

$C_8H_{10}N_4O_4 \cdot 0.2 AcOH$  の元素分析

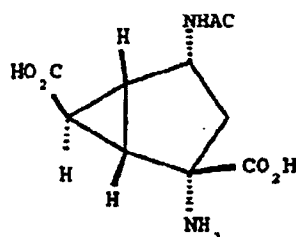
理論値 : C, 42.36 ; H, 4.57 ; N, 23.52。

実測値 : C, 41.96 ; H, 4.54 ; N, 23.55。

#### 実施例 10

(1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) 2-アミノ-4-アセトアミドピ

シクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) - ジエチル 2-N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-アセトアミドビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

塩化アセチル (0.09 g, 1.1 mmol) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 中の実施例 8 (c) の生成物 (0.35 g, 1.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.20 g, 2.0 mmol) の 0℃ 溶液に滴加し、得られた反応混合物を一夜攪拌しながら室温に温めた。反応混合物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で希釈し、水性  $\text{NaHSO}_4$ 、次いで塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して PC-TLC (10%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン ~ 67%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) で精製して白色固体の所望の生成物 0.35 g (88%, 0.88 mmol) を得た。mp = dec 85-95℃。FDMS:  $\text{M}^+ + 1 = 399$ 。

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$  の元素分析

理論値: C, 57.27; H, 7.58; N, 7.03。

実測値: C, 57.41; H, 7.28; N, 6.94。

(b) (1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-アセトアミドビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

$\text{EtOAc}$  (30 mL) 中の工程 (a) からの生成物 (0.30 g, 0.75 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、溶液が飽和に達するまで無水  $\text{HCl}$  ガスを吹き込んだ。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、濃縮して乾燥し、得られた固体を室温で一夜 1N  $\text{NaOH}$ : THF の 1:1 混合物 (総量 20 mL) 中で

攪拌した。THF を減圧下で除去し、水性混合物を 1N  $\text{HCl}$  で pH 2 に調整し、陽イオン交換クロマトグラフィー (Dowex (登録商標) 50X8-100: 10% ピリジン /  $\text{H}_2\text{O}$  で溶出) で精製した。 $\text{H}_2\text{O}$  / 2-プロパノール (1:1) から再結晶

し所望の生成物 0.09 g (0.37 mmol, 50%) を得た。mp = > 275℃。FDMS:  $M^+ + 1 = 243$ 。

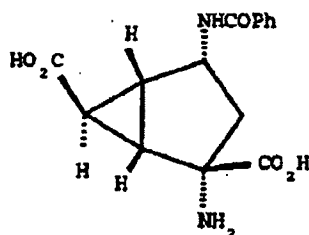
$C_{10}H_{14}N_2O_5 \cdot 0.3 NaCl$  の元素分析

理論値: C, 46.24; H, 5.43; N, 10.78。

実測値: C, 45.93; H, 5.50; N, 10.88。

### 実施例 11

(1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6S\*) 2-アミノ-4-ベンゾイルアミノビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6S\*) -ジエチル 2-N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-ベンゾイルアミノビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

塩化ベンゾイル (0.16 g, 1.1 mmol) を、 $CH_2Cl_2$  (20 mL) 中の実施例 8 (c) の生成物 (0.35 g, 1.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.20 g, 2.0 mmol) の 0℃ 溶液に滴加し、得られた反応混合物を一夜攪拌しながら室温に温めた。反応混合物を  $Et_2O$  で希釈し、水性  $NaHSO_4$ 、次いで塩水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して PC-TLC (10%  $EtOAc$  / ヘキサン ~ 67%  $EtOAc$  / ヘキサン) で精製して白色固体の所望の生成物 0.31 g (67%, 0.67 mmol) を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 461$ 。

$C_{24}H_{32}N_2O_7$  の元素分析

理論値: C, 62.59; H, 7.00; N, 6.08。

実測値: C, 62.75; H, 6.70; N, 5.99。

(b) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6S\*) -2-アミノ-4-ベンゾ

イルアミノピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

EtOAc (30 mL) 中の工程 (a) からの生成物 (0. 30 g, 0. 75 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、溶液が飽和に達するまで無水 HCl ガスを吹き込んだ。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、濃縮して乾燥し、得られた固体を室温で一夜 1 N NaOH : THF の 1 : 1 混合物 (総量 20 mL) 中で攪拌した。THF を減圧下で除去し、水性混合物を 1 N HCl で pH 2 に調整し、陽イオン交換クロマトグラフィ (Dowex (登録商標) 50X8-100 : 10% ピリジン / H<sub>2</sub>O で溶出) で精製した。H<sub>2</sub>O / 2-プロパノール (1 : 1) から再結晶し所望の生成物 0. 095 g (0. 31 mmol, 58%) を得た。mp = dec > 275℃。FDMS : M<sup>+</sup> + 1 = 305。

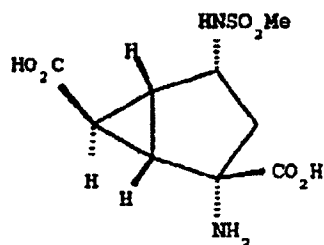
C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 0. 3 2-プロパノールの元素分析

理論値 : C, 59. 25 ; H, 5. 75 ; N, 8. 69。

実測値 : C, 59. 50 ; H, 5. 65 ; N, 8. 32。

#### 実施例 12

(1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6S\*) 2-アミノ-4-(メタンスルホニルアミノ) ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6S\*) -ジエチル 2-N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(メタンスルホニルアミノ) ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

塩化メタンスルホン (0. 13 g, 1. 1 mmol) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) 中の実施例 8 (c) の生成物 (0. 35 g, 1. 0 mmol) およびトリエチルアミン (0. 21 g, 2. 0 mmol) の 0℃ 溶液に滴加し、得られた反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水性 Na

$\text{H}_2\text{SO}_4$ 、次いで塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、次いで減圧下で濃縮してPC-TLC (10% EtOAc/ヘキサン~67% EtOAc/ヘキサン) で精製して白色泡沫状の所望の生成物0.44 g (99%、1.0 mmol) を得た。  
FDMS:  $M^+ + 1 = 435$ 。

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ の元素分析

理論値: C, 49.76; H, 6.96; N, 6.45; S, 7.38。

実測値: C, 50.04; H, 6.68; N, 6.21; S, 7.38。

(b) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6S\*)-2-アミノ-4-(メタンスルホニルアミノ)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

EtOAc (30 mL) 中の工程(a)からの生成物(0.40 g、0.92 mmol)の溶液を0℃に冷却し、溶液が飽和に達するまで無水HClガスを吹き込んだ。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、濃縮して乾燥し、得られた固体を室温で一夜1N NaOH:THFの1:1混合物(総量20 mL)中で攪拌した。THFを減圧下で除去し、水性混合物を1N HClでpH2に調整し、陽イオン交換クロマトグラフィー(Dowex(登録商標)50X8-100:10%ピリジン/ $\text{H}_2\text{O}$ で溶出)で精製した。 $\text{H}_2\text{O}$ /2-プロパノール(1:1)から再結晶し所望の生成物0.13 g (0.46 mmol、50%)を得た。 $\text{mp} \geq 275^\circ\text{C}$ 。  
FDMS:  $M^+ + 1 = 279$ 。

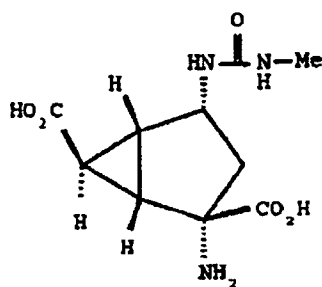
$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ の元素分析

理論値: C, 38.84; H, 5.07; N, 10.07。

実測値: C, 39.01; H, 5.21; N, 10.07。

### 実施例13

(1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6S\*)-2-アミノ-4-(メチルアミノカルボニルアミノ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸



(a) (1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) - ジエチル 2-N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(メチルアミノカルボニルアミノ)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

メチルイソシアネート (0. 07 g, 1. 2 mmol) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) 中の実施例 8 (c) の生成物 (0. 35 g, 1. 0 mmol) の 0℃ 溶液に滴加し、得られた反応混合物を一夜攪拌しながら室温に温めた。反応混合物を EtOAc で希釈し、水性  $\text{NaHSO}_4$ 、次いで塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して粗メチル尿素を得、これを PC-TLC (10% EtOAc/ヘキサン ~ 50% EtOAc/ヘキサン) で精製して白色泡沫状の所望の生成物 0. 35 g (85%, 0. 85 mmol) を得た。FDMS:  $M^+ + 1 = 414$ 。

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 0. 5 \text{H}_2\text{O}$  の元素分析

理論値: C, 54. 01; H, 7. 63; N, 9. 95。

実測値: C, 53. 81; H, 7. 52; N, 10. 64。

(b) (1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-(メチルアミノカルボニルアミノ)ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

EtOAc (30 mL) 中の工程 (a) からの生成物 (0. 30 g, 0. 72 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、溶液が飽和に達するまで無水 HCl ガスを吹き込んだ。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、濃縮して乾燥し、得られた固体を室温で一夜 1 N NaOH: THF の 1: 1 混合物 (総量 20 mL) 中で攪拌した。THF を減圧下で除去し、水性混合物を 1 N HCl で pH 2 に調整

し、陽イオン交換クロマトグラフィ (Dowex(登録商標)50X8-100 : 10%ピリジン/H<sub>2</sub>Oで溶出) で精製した。H<sub>2</sub>O/2-プロパノール (1 : 1) から再結晶し所望の生成物0.12g (0.46mmol, 64%) を得た。mp=>275℃。FDMS : M<sup>+</sup>+1=258。

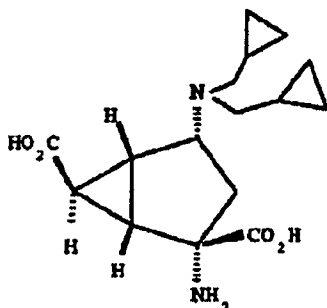
C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 0.1H<sub>2</sub>Oの元素分析

理論値 : C, 46.37 ; H, 5.91 ; N, 16.22。

実測値 : C, 46.03 ; H, 6.01 ; N, 16.12。

#### 実施例14

(1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) 2-アミノ-4-(N, N-ジシクロプロピルメチルアミノ) ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S★, 2S★, 4R★, 5R★, 6S★) -ジエチル2-N-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(N, N-ジシクロプロピルメチルアミノ) ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

臭化シクロプロピルメチル (0.27g, 2.0mmol) を、CH<sub>3</sub>CN (25mL) 中の実施例8(c)の生成物 (0.32g, 0.90mmol) およびトリエチルアミン (0.30g, 3.0mmol) の室温溶液に滴加し、得られた反応混合物を一夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、これをPC-TLC (10% EtOAc/ヘキサン~67% EtOAc/ヘキサン) で精製して淡黄色油状の所望の生成物0.33g (78%, 0.70mmol) を得た。FDMS : M<sup>+</sup>+1=465。

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>の元素分析

理論値 : C, 64.63 ; H, 8.68 ; N, 6.03。

実測値: C, 64.38; H, 8.60; N, 5.93.

(b) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6S\*)-2-アミノ-4-(N, N-ジシクロプロピルメチルアミノ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

EtOAc (30 mL) 中の工程 (a) からの生成物 (0.28 g, 0.61 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、溶液が飽和に達するまで無水 HCl ガスを吹き込んだ。反応混合物を 0℃ で 4 時間攪拌し、濃縮して乾燥し、得られた固体を室温で一晩 1N NaOH: THF の 1: 1 混合物 (総量 20 mL) 中で攪拌した。THF を減圧下で除去し、水性混合物を 1N HCl で pH 2 に調整し、陽イオン交換クロマトグラフィ (Dowex (登録商標) 50X8-100: 10% ピリジン/H<sub>2</sub>O で溶出) で精製した。H<sub>2</sub>O/2-プロパノール (1: 1) から再結晶し所望の生成物 0.15 g (0.49 mmol, 80%) を得た。mp = dec > 270℃. FDMS: M<sup>+</sup>+1 = 309.

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.6 H<sub>2</sub>O の元素分析

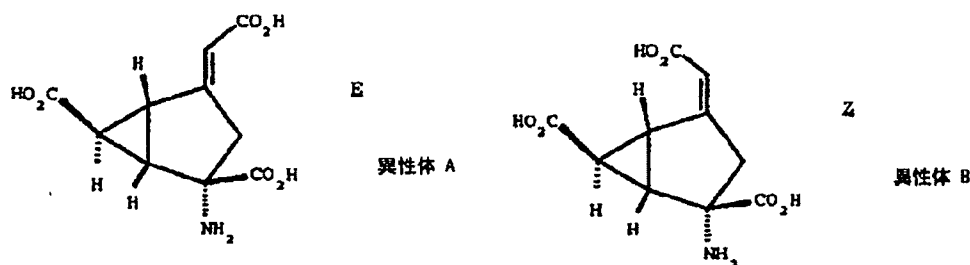
理論値: C, 60.21; H, 7.96; N, 8.78.

実測値: C, 59.92; H, 7.99; N, 8.93.

#### 実施例 15

(1S\*, 2S\*, 5R\*, 6S\*)-2-アミノ-4-Z-カルボキシメチレン ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(1S\*, 2S\*, 5R\*, 6S\*)-2-アミノ-4-E-カルボキシメチレン ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 6S\*)-ジエチル-2-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)-アミノ-4-(ベンジルオキシカルボニル) メチレン ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート、異性体 A お



よびB

0℃で、ベンジルジエチルホスホノアセテート (1.2 g, 4.2 mmol) の無水トルエン溶液にナトリウムビス (トリメチルシリル) -アミド (4.2 mmol) を加えてベンジルジエチルホスホノアセテートのナトリウム塩を作製した。0℃で、実施例5 (a) の生成物 (1.0 g, 2.8 mmol) の無水トルエン溶液にナトリウム塩を加え、15分間攪拌した。反応物を室温に温め、反応が完結したことがTLCにより確認されるまで攪拌した。1N HClを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。混合有機相を水性NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。有機物を濃縮し、粗生成物をHPLC (EtOAc/ヘキサン) で精製して2つの異性体の混合物1.3 g (94%) を得た。FDMS: M<sup>+</sup>-1=486。

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>1</sub>O<sub>8</sub>の元素分析

理論値: C, 64.05; H, 6.82; N, 2.87。

実測値: C, 64.04; H, 6.87; N, 2.96。

(b) (1S★, 2S★, 5R★, 6S★) -ジエチル-2-アミノ-4-E- (ベンジルオキシカルボニル) メチレンビスクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート、異性体A、および (1S★, 2S★, 4R★, 6S★) -ジエチル-2-アミノ-4-Z- (ベンジルオキシカルボニル) メチレンビスクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート、異性体B

無水HCl (g) を、0℃で工程 (a) の生成物 (0.4 g, 0.82 mmol) のEtOAc溶液中に通気した。反応物を室温に温め、TLCにより反応が完結したと判断されるまで攪拌した。有機物を水性NaHCO<sub>3</sub>で分配し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。HPLC (EtOAc/ヘキサン) で精製し、異性体A 0.154 g (48%) および異性体B 0.13 g (41%) を得た。

異性体A: FDMS: M<sup>+</sup>+1=388。

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>6</sub>の元素分析

理論値: C, 65.10; H, 6.50; N, 3.62。

実測値 : C, 64.91 ; H, 6.40 ; N, 3.83。

異性体B : FDMS :  $M^+ + 1 = 388$ 。

$C_{21}H_{25}N_1O_6 + 0.5 \text{ eq. } CH_2Cl_2$  の元素分析

理論値 : C, 60.07 ; H, 6.10 ; N, 3.26。

実測値 : C, 60.33 ; H, 6.05 ; N, 3.43。

(c) (1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-E-カルボキシ  
メチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

工程 (b) の生成物、異性体A (0.134 g、0.35 mmol) を 2N  
NaOH 5mL および THF 2mL 中で 5 時間攪拌した。反応物を 1N HCl  
で pH7 に調整し、濃縮して乾燥した。得られた固体を pH10 の水で再構成  
し、陰イオン交換樹脂 (Bio-Rad (登録商標) AG1-X8、2N 酢酸で溶出) にかけて  
所望の生成物 0.038 g (75%) を得た。FDMS :  $M^+ + 1 = 242$ 。

$C_{10}H_{11}NO_6 + 0.14 \text{ eq. } NaCl$  の元素分析

理論値 : C, 48.16 ; H, 4.44 ; N, 5.62。

実測値 : C, 48.15 ; H, 4.29 ; N, 5.36。

(d) (1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-Z-カルボキシ  
メチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

工程 (b) の生成物、異性体B (0.107 g、0.28 mmol) を 2N  
NaOH 5mL および THF 2mL 中で 5 時間攪拌した。反応物を 1N HCl  
で pH7 に調整し、濃縮して乾燥した。得られた固体を pH10 の水で再構成  
し、陰イオン交換樹脂 (Bio-Rad (登録商標) AG1-X8、2N 酢酸で溶出) につ  
けて所望の生成物 0.050 g (45%) を得た。FDMS :  $M^+ + 1 = 242$ 。

$C_{10}H_{11}NO_6 + 1.0 \text{ eq. } H_2O$  の元素分析

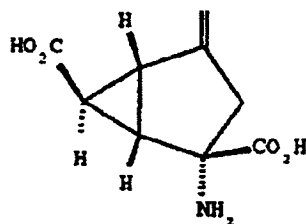
理論値 : C, 46.34 ; H, 5.06 ; N, 5.40。

実測値 : C, 46.43 ; H, 5.04 ; N, 5.45。

#### 実施例 16

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-メチレンビスクロ [3

## 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2S\*, 5R\*, 6S\*)-ジエチル-2-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)-アミノ-4-メチレンビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(4.2 mmol)を、0℃で無水THF中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.5 g、4.2 mmol)に加えた。無水THF中の実施例5(a)の生成物の溶液を反応容器に加え、0℃で一夜攪拌した。1N HClを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。混合有機層を水性NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。有機相を濃縮し、粗生成物をHPLC(EtOAc/ヘキサン)で精製して所望の生成物0.52 g(70%)を得た。

FDMS: M<sup>+</sup>+1=354。

(b) (1S\*, 2S\*, 5R\*, 6S\*)-2-アミノ-4-メチレンビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

工程(a)の生成物(0.36 g、1.0 mmol)をTFA 1 mL中で1時間攪拌し、濃縮し、次いでTHF 5 mLに溶解した。反応物を1N NaOHでpH13-14に調整し、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1N HClでpH10に調整した。得られた物質を陰イオン交換樹脂(Bio-Rad(登録商標)AG1-X8、1N酢酸で溶出)にかけて所望の生成物0.061 g(31%)を得た。FDMS: M<sup>+</sup>+1=198。

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>+0.25 eq. H<sub>2</sub>Oの元素分析

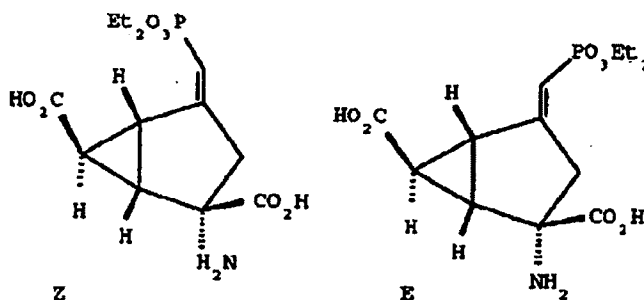
理論値: C, 53.60; H, 5.75; N, 6.94。

実測値: C, 53.65; H, 5.64; N, 6.85。

## 実施例 17

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-(Z) - (ジエチルホスホノメチレン) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-(E) - ジエチルホスホノメチレン) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - ジエチル-2-(N-tert-ブチルオキシカルボニル) - アミノ-4-( (EおよびZ) - ジエチルホスホノメチレン) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート、異性体AおよびB。

0℃で、テトラエチルメチレンジホスホネート (0.6 g、2.1 mmol) の無水トルエン溶液にナトリウムビス (トリメチルシリル) - アミド (2.1 mmol) を加えてテトラエチルメチレンジホスホネートのナトリウム塩を作製した。0℃で、実施例5 (a) の生成物 (0.5 g、1.4 mmol) の無水トルエン溶液にナトリウム塩を急速に加え、15分間攪拌した。反応物を室温に温め、反応が完結したことがTLCにより確認されるまで攪拌した。1N HClを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。混合有機相を水性NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。有機物を濃縮し、粗生成物をHPLC (EtOAc / ヘキサン) で精製して異性体A 0.190 g (28%) および異性体B 0.119 (17%) を得た。

異性体A (E異性体) : FDMS : M<sup>+</sup> + 1 = 490。

C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>9</sub>Pの正確な質量分析

理論値 : 490.2206。実測値 : 490.2202。

異性体B (Z異性体) : FDMS :  $M^+ + 1 = 490$ 。

(b) (1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-(Z)-ジエチルホスホノメチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸。

工程 (a) の生成物、異性体A (0. 15 g, 0. 31 mmol) を TFA 2 mL 中で1時間攪拌し、濃縮して THF 5 mL に溶解した。次に、反応混合物を 1 N NaOH 2 mL で5時間処理した。反応混合物を濃縮し、1 N HCl で pH 10 に調整した。得られた物質を 1 N HCl で溶出する陰イオン交換樹脂 (Bio-Rad (登録商標) AG1-X8) にかき、H<sub>2</sub>O 中で再結晶し、所望の生成物 0. 03 g (27%) を得た。FDMS :  $M^+ + 1 = 334$ 。

$C_{13}H_{20}NO_7P + 2. 6 \text{ eq. HCl}$  の元素分析

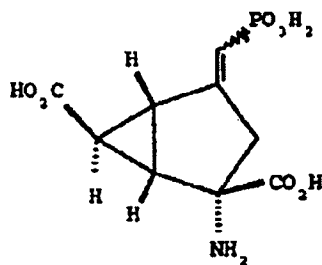
理論値 : C, 36. 48 ; H, 5. 32 ; N, 3. 27。

実測値 : C, 36. 33 ; H, 5. 50 ; N, 3. 72。

他の2つの標記化合物は、それぞれ異性体Bまたは異性体Cから出発して同様に製造される。

#### 実施例 18

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-ホスホノメチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-ホスホノメチレンビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

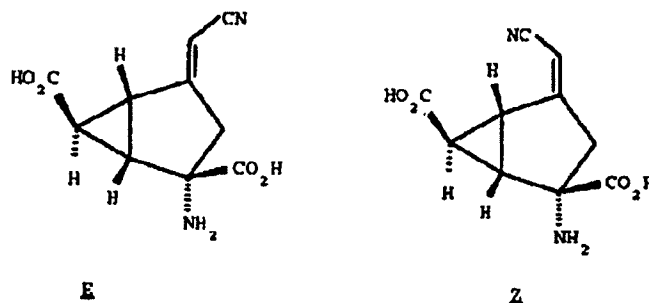
実施例 17 (a) の生成物、異性体A (0. 15 g, 0. 31 mmol) を TFA 2 mL 中で1時間攪拌し、濃縮した。得られた混合物を一夜還流温度で 6 N HCl で処理し、次いで濃縮し、得られた生成物を H<sub>2</sub>O および IPA 中でトリチュレートし、所望の生成物 0. 005 g (5%) を得た。

FDMS :  $M^+ + 1 = 278$ 。

### 実施例 19

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-Z-シアノメチレンビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

(1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-E-シアノメチレンビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - ジエチル-2-(N-tert-ブチロキシカルボニル)-アミノ-4-シアノメチレンビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート、異性体AおよびB。

0℃で、ジエチルシアノメチルホスホネート (0.45 g, 2.6 mmol) の無水トルエン溶液にカリウムビス (トリメチルシリル) -アミド (2.6 mmol) を加えてジエチルシアノメチルホスホネートのナトリウム塩を作製した。0℃で、実施例 5 (a) の生成物 (0.6 g, 1.7 mmol) に該塩を急速に加え、15分間攪拌した。反応物を室温に温め、反応が完結したことがTLCにより確認されるまで攪拌した。1N HClを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。混合有機相を水性NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し

た。有機物を濃縮し、粗生成物をHPLC (EtOAc/ヘキサン) で精製して2つの異性体の混合物0.525 g (82%) を得た。HPLC (EtOAc/ヘキサン) を用いて異性体Aと異性体Bを分離した。

異性体A :  $M^+ + 1 = 379$ 。

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (+H) の正確な質量分析

理論値 : 379.1869。実測値 : 379.1875。

異性体B :  $M^+ = 378$ 。

(b) (1S★, 2S★, 5R★, 6S★) - 2-アミノ-4-シアノメチレン  
ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸。

工程 (a) の生成物、異性体A (0. 15 g, 0. 39 mmol) を TFA  
5 mL 中で1時間攪拌し、濃縮して THF 5 mL に溶解した。次に、反応物を  
1 N NaOH 5 mL で5時間処理した。反応物を 1 N HCl で pH 7 に調整  
し、濃縮乾燥した。得られた固体を水で再構成し、pH 10 に調整し、2 N 酢酸  
で溶出する陰イオン交換樹脂 (Bio-Rad (登録商標) AG1-X8) にかき、所望の生  
成物 0. 032 g (36%) を得た。FDMS :  $M^+ + 1 = 223$ 。

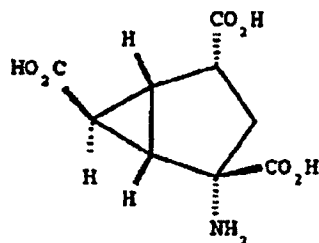
$C_{10}H_{10}N_2O_4 + 0. 3 \text{ eq. } H_2O$  の元素分析

理論値 : C, 52. 77 ; H, 4. 69 ; N, 12. 31。

実測値 : C, 52. 53 ; H, 4. 76 ; N, 12. 17。

#### 実施例 20

(1S★, 2S★, 4R★, 5S★, 6S★) - 2-アミノビスクロ [3. 1.  
0] ヘキサン-2, 4, 6-トリカルボン酸。



(a) (1S★, 2S★, 4R★, 5S★, 6S★) - ジエチル 2 (N-tert

-ブチルオキシカルボニル) アミノ-4-シアノビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ  
ン-2, 6-ジカルボキシレート

乾燥ジメチルスルホキシド (20 mL) 中の実施例 8 (a) の生成物 (1. 4  
5 g, 2. 84 mmol) の溶液にシアニ化ナトリウム (700 mg, 5 eq)  
を加え、反応混合物を 40℃ で 48 時間攪拌した。

反応混合物を冷却し、次いで、水 (200 mL) 中に注いだ。水性相を 3 回ジ

エチルエーテルで抽出し、混合エーテル性抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、減圧下で蒸発させて黄色泡沫状物 (880 mg) を得た。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (溶離剤、ジエチルエーテル 25% ヘキサン) で精製して透明ゴム状の所望のニトリル (670 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.30 (6H, t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$ ), 1.42 (9H, s, t-ブチル), 1.58 (1H, dd,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.10 (1H, dd,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 2.30 (2H, m,  $\text{C}_1\text{-H} + \text{C}_5\text{-H}$ ), 3.05 (1H, dd,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 3.55 (1H, m,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4.20 (4H, m,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$ ), 5.40 (1H, s, NH).

(b) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*) - 2-アミノピシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 4, 6-トリカルボン酸

工程 (a) の生成物 (64 mg, 0.175 mmol) と 2 塩酸 (2 mL) の混合物を 48 時間密閉容器中で 90°C に加熱した。

冷却後、反応混合物を減圧下で蒸発させ、白色固体 (80 mg) を得、これを最小量の水に溶解して陽イオン交換クロマトグラフィで精製した (Dowex 50X8-100; カラムを  $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{H}_2\text{O} : \text{THF}$  1 : 1、および再度  $\text{H}_2\text{O}$  で連続的に溶出)。アミノ酸は最終的に  $\text{H}_2\text{O} : \text{ピリジン}$  9 : 1 で溶出した。ピリジンを減圧下で除去し、残る固体を水に再溶解し、凍結乾燥して綿毛状白色固体の所望のアミノ酸 (38 mg) を得た。Mp  $t > 300^\circ\text{C}$ 。

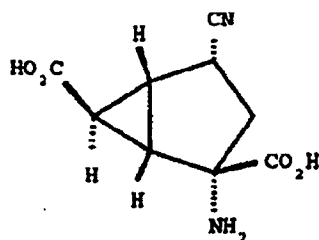
$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.35 (1H, dd,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 1.65 (1H, dd,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 1.90 (1H, m,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 2.00 (2H, m,  $\text{C}_1\text{-H} + \text{C}_5\text{-H}$ ), 3.18 (1H, m,  $\text{C}_4\text{-H}$ ).

#### 実施例 21

(1S\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*) - 2-アミノ-4-シアノピシクロ  
□

[3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸





(a) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*)-2-(N-tert-butylthiooxycarbonyl)amino-4-cyanobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid

テトラヒドロフラン (2 mL) 中の実施例 20 (a) の生成物 (200 mg, 0.55 mmol) の溶液に、1 M 水酸化リチウム溶液 (1.2 mL) を加え、混合物を室温で 8 時間攪拌した。

反応混合物を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで 3 回抽出した。混合有機抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させて白色ガラス状物 (180 mg) を得た。

粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (溶離剤、酢酸エチル 5 % 氷酢酸) で精製し、白色固体の所望のジカルボン酸 (120 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.38 (9H, s, t-ブチル), 1.58 (1H, dd, C<sub>3</sub>-H), 1.82 (1H, dd, C<sub>4</sub>-H), 2.22 (1H, m, C<sub>5</sub>-H), 2.36 (1H, m, C<sub>1</sub>-H), 2.60 (1H, dd, C<sub>2</sub>-H), 3.40 (1H, m, C<sub>6</sub>-H), 7.30 (1H, s, NH).

(b) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*)-2-amino-4-cyanobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid

工程 (a) の生成物 (120 mg, 0.38 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を水に再溶解し、減圧下で共沸させて、白色固体 (62 mg) を得た。粗固体を最小量の水に再溶解し、陽イオン交換クロマトグラフィ (Dowex 50X8-100、カラムを H<sub>2</sub>O、H<sub>2</sub>O : THF 1 :

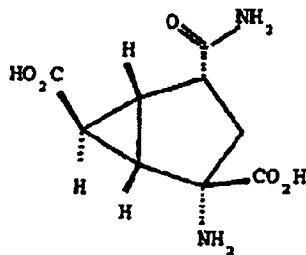
1、および再度 H<sub>2</sub>O で連続的に溶出) により精製した。アミノ酸は最終的に H

20 : ピリジン 9 : 1 で溶出した。ピリジンを減圧下で除去し、残った固体を水に再溶解し、凍結乾燥して綿毛状白色固体のアミノ酸 (35 mg) を得た。Mp t. 240-242°C.

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.85 (1H, dd,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 2.21 (1H, t,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 2.42 (1H, dd,  $\text{C}_1\text{-H}$ ), 2.60 (2H, m,  $\text{C}_5\text{-H} + \text{C}_4\text{-H}$ ), 3.83 (1H, m,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

### 実施例 22

(1S\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*) - 2-アミノ-4-カルボキシアミドピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*) - 2-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ-4-カルボキシアミドピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

0~5°Cの無水エタノール (1 mL) 中の実施例 20 (a) の生成物 (145 mg, 0.40 mmol) の溶液に、(1) 30%過酸化水素 (0.157 mL) および (2) 6 M水酸化ナトリウム (0.20 mL) を加えた。反応混合物を室温に温め、さらに4時間攪拌し、さらに水 (4 mL) で希釈した。

72時間後、反応混合物を2 M塩酸で酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。混合有機抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させて白色固体 (84 mg) を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (溶離剤、酢酸エチル 5% 氷酢酸) で精製し、白色固体の所望の酸 (34 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.42 (9H, s, *t*-ブチル), 1.65 (1H, dd,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.75 (1H, 広幅 s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.08 (2H, m,  $\text{C}_1\text{-H} + \text{C}_5\text{-H}$ ), 2.14 (1H, m,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 3.10 (1H, m,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6.90 (1H, s, NH), 7.44 (1H, s, NH), 7.64 (1H, s, NH), 12.35 (2H, 広幅峰, 2 X  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

(b) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5S\*, 6S\*)-2-アミノ-4-カルボキシアミドビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

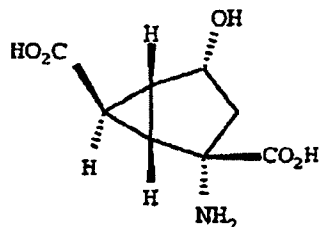
トリフルオロ酢酸 (5mL) 中の工程 (a) の生成物 (34mg, 0.1mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。

次に、反応混合物を減圧下で蒸発させて乾燥し、これを水に再溶解し、次いで、70℃、減圧下で共沸させた。粗固体を最小量の水に再溶解し、陽イオン交換クロマトグラフィ (Dowex 50X8-100、カラムを $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{H}_2\text{O} : \text{THF}$  1:1、および再度 $\text{H}_2\text{O}$ で連続的に溶出) により精製した。アミノ酸は最終的に $\text{H}_2\text{O} : \text{ピリジン}$  9:1で溶出した。ピリジンを減圧下で除去し、綿毛状白色固体の所望のアミノ酸 (12mg) を得た。Mp t. 260-262℃。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm): 1.95 (1H, dd,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 2.30 (1H, d,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 2.42-2.64 (3H, m,  $\text{C}_1\text{-H} + \text{C}_5\text{-H} + \text{C}_6\text{-H}$ ), 3.78 (1H, m,  $\text{C}_4\text{-H}$ ).

### 実施例 23

(1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6R\*)-2-アミノ-4-ヒドロキシビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸



(a) (1S\*, 2S\*, 4R\*, 5R\*, 6R\*)-ジエチル 2-N-*t*-ブチ

ルオキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-  
2, 6-ジカルボン酸

無水DMSO (20 mL) 中の実施例 8 a からの生成物 (1. 90 g, 3. 7 mmol) の0℃溶液に過酸化カリウム (0. 52 g, 7. 4 mmol) を一度に加えた。加え終わったら、冷浴を除去し、反応混合物を2時間攪拌しながら周囲温度に温めた。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和水性Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮して粗カルピノールを得、これをPC-TLC (4mm SiO<sub>2</sub>ローター、10% EtOAc/ヘキサン~50% EtOAc/ヘキサン) により精製し、白色泡沫状の所望の生成物0. 29 g (22%, 0. 81 mmol) を得た。FDMS: M<sup>+</sup>+1=258。

C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub> · 0. 75 H<sub>2</sub>Oの元素分析

理論値: C, 55. 05; H, 7. 74; N, 3. 78。

実測値: C, 55. 39; H, 7. 63; N, 3. 38。

(b) EtOAc (30 mL) 中の工程 (a) からの生成物 (0. 24 g, 0. 67 mmol) の溶液を0℃に冷却し、反応が飽和に達するまで無水HClガスを吹き込んだ。冷浴を除去し、反応混合物を2時間周囲温度で攪拌し、濃縮乾燥し、得られた固体を1N NaOH: THFの1: 1混合物 (総量20 mL) 中、周囲温度で一晩攪拌した。反応物を1N HClでpH7に調整し、減圧下で濃縮した。得られた固体をH<sub>2</sub>Oに再構築し、1N NaOHでpH12に調整し、陰イオン交換クロマトグラフィ (Bio-Rad (登録商標) AG1-X8: アセテート形を水酸化形に変換、3N酢酸で溶出) で精製して所望の精製物0. 12 g (0. 58 mmol, 86%) を得た。mp = dec > 270℃。FDMS: M<sup>+</sup>+1=202。

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>の元素分析:

理論値: C, 47. 76; H, 5. 51; N, 6. 96。

実測値: C, 47. 51; H, 5. 80; N, 6. 72。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/09862

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(6) : Please See Extra Sheet.<br>US CL : 562/13, 498, 501, 507, 508, 509, 510; 558/70, 428<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |  |   |
|---|--|---|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>U.S. : 562/13, 498, 501, 507, 508, 509, 510; 558/70, 428<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>NONE<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CAS ONLINE<br>search terms: [3.1.0] hexane 2,6-dicarboxylic acid and structure search  |  |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |   |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No.   |
| A,P   | US 5,661,184 A (HELTON et al) 26 August 1997, columns 3-13.                        | 1-6 and 12  |
| A,P   | US 5,726,320 A (ROBEY) 10 March 1998, columns 1-6.                                 | 1-12  |
| A,P   | US 5,750,566 A (MONN et al) 12 May 1998, columns 1-30.                             | 1-12  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |  |   |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"B" earlier document published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to undermine the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"A" document member of the same patent family |  |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>06 JULY 1998   |  | Date of mailing of the international search report<br>09 SEP 1998                         |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Commissioner of Patents and Trademarks<br>Box PCT<br>Washington, D.C. 20231<br>Facsimile No. (703) 305-3230   |  | Authorized officer<br><i>Rosalyn Keys</i><br>ROSALYN KEYS<br>Telephone No. (703) 308-4633 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)\*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JS98/09862

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

IPC (6):

C07C 61/08, 61/09, 61/12, 61/22, 61/28, 61/30, 253/00; C07F 9/02, 9/22, 9/28

## フロントページの続き

| (51) Int. Cl. <sup>7</sup> | 識別記号  | F I            | テ-マ-ド* (参考) |
|----------------------------|-------|----------------|-------------|
| A 6 1 P 25/18              |       | A 6 1 P 25/18  |             |
| 25/24                      |       | 25/24          |             |
| 25/28                      |       | 25/28          |             |
| 43/00                      | 1 1 1 | 43/00          | 1 1 1       |
| C 0 7 C 227/24             |       | C 0 7 C 227/24 |             |
| 233/52                     |       | 233/52         |             |
| 233/81                     |       | 233/81         |             |
| 237/24                     |       | 237/24         |             |
| 247/14                     |       | 247/14         |             |
| 255/31                     |       | 255/31         |             |
| 255/47                     |       | 255/47         |             |
| 275/26                     |       | 275/26         |             |
| 311/07                     |       | 311/07         |             |

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, L S, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, A Z, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, E E, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, M D, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, U Z, VN, YU, ZW

(72) 発明者 バリ, マシュー・ジョン  
 アメリカ合衆国46077インディアナ州 ザ  
 イオンズビル、イーグルウッド・ドライブ  
 812番